



TITLE:

二重盲検法によるTSAA-291の前立腺肥大症に対する臨床効果の検討

AUTHOR(S):

吉田, 修; 岡田, 謙一郎; 志田, 圭三; 近藤, 厚; 斉藤, 泰;
辻, 一郎; 熊本, 悦明; ... 仁平, 廣巳; 百瀬, 俊郎; 佐久
間, 昭

CITATION:

吉田, 修 ...[et al]. 二重盲検法によるTSAA-291の前立腺肥大症に対する
臨床効果の検討. 泌尿器科紀要 1979, 25(10): 1077-1108

ISSUE DATE:

1979-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122512>

RIGHT:

二重盲検法による TSAA-291 の 前立腺肥大症に対する臨床効果の検討

吉田 修¹⁾・岡田謙一郎¹⁾・志田圭三²⁾・近藤 厚³⁾・斉藤 泰³⁾
辻 一郎⁴⁾・熊本悦明⁵⁾・折笠精一⁶⁾・島崎 淳⁷⁾・三矢英輔⁸⁾
黒田恭一⁹⁾・大森弘之¹⁰⁾・仁平寛巳¹¹⁾・百瀬俊郎¹²⁾・佐久間 昭¹³⁾

CLINICAL EVALUATION OF TSAA-291 IN TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA BY DOUBLE BLIND STUDY

Osamu YOSHIDA and Ken-ichiro OKADA: *Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

Keizo SHIDA: *Department of Urology, School of Medicine, Gunma University*

Atsushi KONDO and Yutaka SAITO: *Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine*

Ichiro TSUJI: *Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine*

Yoshiaki KUMAMOTO: *Department of Urology, Sapporo Medical College*

Seiichi ORIGASA: *Department of Urology, Tohoku University School of Medicine*

Jun SHIMAZAKI: *Department of Urology, School of Medicine, Chiba University*

Hideo MITSUYA: *Department of Urology, Nagoya University School of Medicine*

Kyoichi KURODA: *Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University*

Hirofumi OMORI: *Department of Urology, Okayama University, Medical School*

Hiroshi NIHIRA: *Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine*

Shunro MOMOSE: *Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University*

Akira SAKUMA: *Department of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute,
Tokyo Medical and Dental University*

In order to evaluate the clinical effects of TSAA-291 in patients diagnosed as benign prostatic hyperplasia, a double blind controlled study was carried out incorporating the departments of urology at 53 hospitals.

Four hundred mg (H: high dose group) or 40 mg (L: low dose group, control) of TSAA-291 was injected intramuscularly once a week for 12 weeks to 312 patients in addition to daily dose of 6 capsules of Paraprost®. For the last 4 weeks, between 12th and 16th week, Paraprost only was administered.

1) The therapeutic effects were investigated in 236 patients (H: 123, L: 113), 76 being deleted for various reasons. There was no bias in the background features of the two groups.

2) Global improvement rates, evaluated by scoring dysuria, sensation of urinary retention, nycturia, residual urine volume, palpation and urethrocystogram, demonstrated that H was significantly superior to L ($p < 0.05-0.01$).

3) General improvement rates evaluated by the attended doctors, demonstrated H to be superior to L (rank sum test, $p < 0.10$), with marked improvement in 12 patients (11.4%) of H but none in L.

1) 京都大学医学部泌尿器科, 2) 群馬大学医学部泌尿器科, 3) 長崎大学医学部泌尿器科, 4) 北海道大学医学部泌尿器科, 5) 札幌医科大学泌尿器科, 6) 東北大学医学部泌尿器科, 7) 千葉大学医学部泌尿器科, 8) 名古屋大学医学部泌尿器科, 9) 金沢大学医学部泌尿器科, 10) 岡山大学医学部泌尿器科, 11) 広島大学医学部泌尿器科, 12) 九州大学医学部泌尿器科, 13) 東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学部門

4) Concerning dysuria, H was superior to L, especially, the difference between the two groups in "protracted urination" and that in "force of urinary stream" were pronounced ($p < 0.05$, $p < 0.01$).

5) The rate of patients whose residual urine volume decreased remarkably was significantly higher in H than in L from 4th to 16th week ($p < 0.05$).

On palpation predominance of H gradually became clear but the difference between the two groups was not significant.

6) Improvement on urethrocytograms were evaluated by 4 judges. H was generally superior to L (rank sum test, $p < 0.10$) and the rate of improvement of H (36.0%) was higher than that of L (21.8%).

7) Analysis by stratification (age, duration of illness, severity at initiation of medication) revealed no particular trend in global evaluations.

8) Side effects were found in 17 patients of H (11.3%) and 7 patients of L (4.6%) and the frequency was higher in H ($p < 0.10$), but they were mostly related to the symptoms at the injection site, such as pain. These symptoms disappeared during medication or within a week after the final administration. None of severe side effects were found.

9) Red blood cells, hemoglobin and hematocrit decreased slightly but these changes were judged reversible since they returned to the previous levels 5 weeks after the final administrations.

10) Blood pressure in 124 patients, ECG in 50 patients and hormones in blood, LH, FSH, cortisol and testosterone in 26 patients, were analyzed. No significant changes were observed and there were no differences between the two groups.

11) On the basis of these results, it is advocated that TSAA-291 could be a useful tool in non-surgical treatment of benign prostatic hyperplasia.

目 次

I 緒 言

II 対象ならびに治験方法

1 対象患者

2 投薬方法

1) 治験薬剤

2) 基礎治療剤

3) 投与方法

3 併用薬剤

4 観察方法

1) 観察項目と評価時期

2) 調査表

5 総合評価

1) 統一総合判定

2) 主治医判定

i) 治験薬剤投与期での評価 (0週と12週後の比較)

A) 総合判定

a) 有効性の評価

b) 安全性の評価

c) 有用性の評価

B) 排尿障害およびレ線改善度

ii) 後続観察期での評価 (12週後と16週後の比較)

3) レ線合同判定

i) 総合的重症度

ii) 総合的改善度

6 副作用および脱落例

7 除外例

8 コントローラーおよび解析方法

III 成 績

1 評価対象

2 症例の背景分布

3 総合評価

1) 統一総合判定

2) 主治医判定

3) レ線合同判定

4 観察項目別改善率

1) 観察項目別改善率の推移

2) 排尿障害合計点の推移

5 層別解析

6 12週後と16週後の比較 (主治医判定)

7 副作用と各種検査

1) 副作用

2) 血圧と心電図

3) 血中ホルモン

4) 臨床検査値

IV 考 察

V 結 語

文 献

I 緒 言

わが国の平均寿命は1977年で男子73歳、女子78歳となり、男女とも世界最高水準に達した。高齢化社会の到来をひかえて、健康な老後を迎えるための対策が各方面で検討され、また国民の関心は非常に高まりつつある。

前立腺肥大症は高齢者に多数認められるものであり、欧米においては60歳以上男子の約65%に前立腺肥大を認め、しかもそのうちの1/3は外科的療法が必要であるという¹⁾。本症は病的状態というよりは加齢に伴って生ずる生理的な老人性変化というべきで、わが国においては欧米ほど頻度は高くはないにしても漸増しており、健康な老後の障害の1つとなっている。

前立腺肥大症が加齢に伴ってみられる生理的な老人性変化である以上、それを完全にもとの状態にすることは不可能で、手術が治療の主体をなしているのは当然のことである。

しかし、いかに安全に手術が行なえるようになったとはいえ、それに伴って生ずる合併症は軽症のものから重篤なものまで決して少ないものではなく、また中には poor risk のため手術を施行しえない症例もある。したがって本症に対する保存的療法は泌尿器科領域における重要な課題の1つであり、薬物療法についての研究も古くよりなされている。しかしながらいまだに満足すべきものはなく、より有効にして安全な薬物療法の開発が望まれている。

TSAA-291 (16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one) は新たに武田薬品工業株式会社中央研究所において開発された合成ステロイドであり、Fig. 1. のような化学構造式を有している。また強力なアンチアンドロゲン作用を有することが基礎的研究により証明されており²⁻⁷⁾、前立腺肥大症に対する治療薬としての可能性があることも示されている⁸⁻¹⁰⁾。

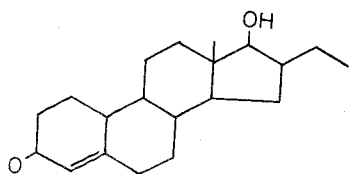


Fig. 1. TSAA-291 の化学構造式

今回われわれは、本剤の前立腺肥大症に対する治療薬剤としての有用性について検討するため、全国的な規模において二重盲検試験を行なった。本稿においてその結果を報告する。

II 対象ならびに試験方法

1 対象患者

本試験は Table 1 に示した全国12大学病院およびその関連施設、計53施設で実施された。対象患者は、1977年8月から1978年7月までの約1年間の上記施設の入院および外来患者で、前立腺肥大症と診断されたもののうち原則としてつぎの条件を満たすものとした。

①年齢が60歳以上であること（罹病期間、入院・外来の別は問わない）。

②試験薬剤投与開始時（0週）に、残尿量10～200 ml 程度であり、かつ直腸内触診所見にて小鶏卵大以上の腺腫であること、すなわち、中等症以上であること。

またつぎのような症例は原則として対象から除外することとした。

①試験薬剤投与開始前6カ月以内にホルモン性前立腺肥大症治療剤の投与を受けたもの。

②試験薬剤投与開始前2週間以内に本試験において基礎治療剤としたパラプロスト®以外の非ホルモン性前立腺肥大症治療剤の投与を受けたもの。

③排尿に影響を与えと思われる下記合併症を有するもの。

尿道狭窄、高度な前立腺結石、前立腺癌、膀胱結石、膀胱頸部硬化症、高度な膀胱憩室、神経因性膀胱、重症の糖尿病などくに排尿に影響をおよぼすと思われる他の合併症。

ただし、前立腺炎、尿道・膀胱炎などを合併する症例は、これらを治療して症状の安定後に試験を始めること。

④試験薬剤投与開始前2週間以内にカテーテル留置または治療を目的とした頻回の導尿の処置を施しているもの。

2 投薬方法

1) 試験薬剤

相互に識別不能可能な下記の2種の水性懸濁注射液を使用した。

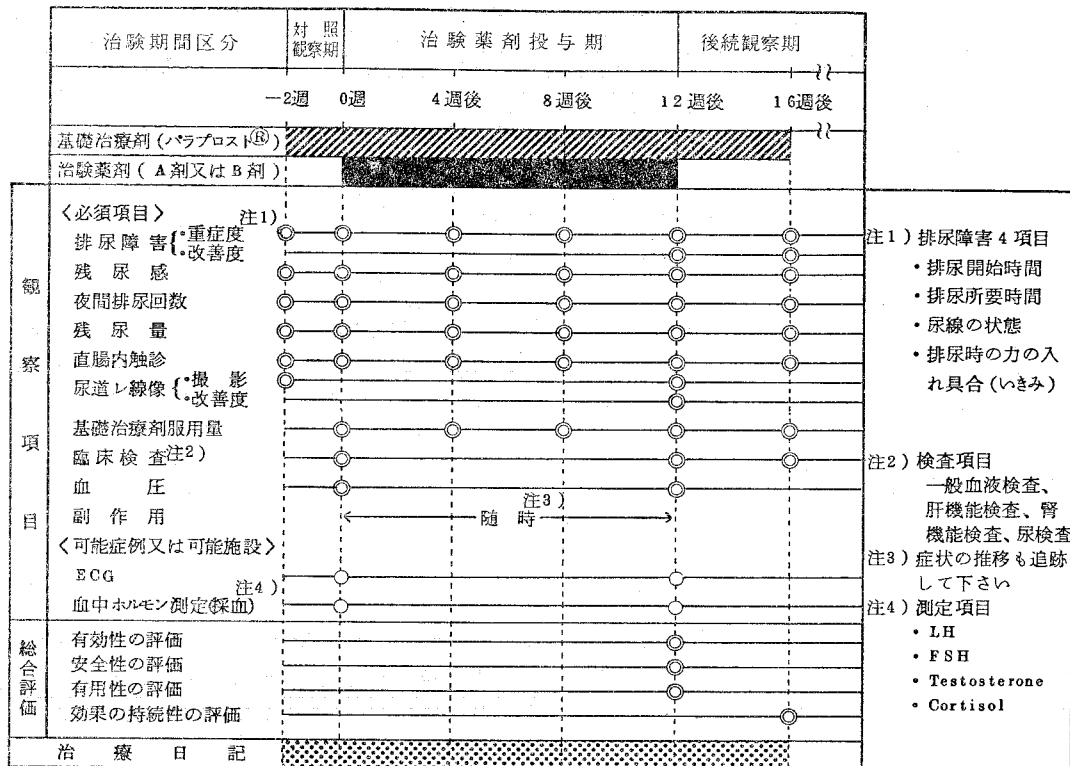
A剤：1バイアル中 TSAA-291 として 200 mg/2 ml 含有

B剤：1バイアル中 TSAA-291 として 20 mg/2 ml 含有

2) 基礎治療剤

Table 1. 治験実施施設と担当医師名 (順不同)

施設名 (いずれも泌尿器科)	担当医師名	施設名 (いずれも泌尿器科)	担当医師名
北海道大学医学部	辻 一郎・山田智二	岡山大学医学部	大森弘之・藤田幸利
札幌市立病院	斯波光生		大橋輝久
斗南病院	大越隆一	玉野市民病院	片山泰弘
健保北辰病院	西田 亨	岡山済生会病院	白神健志
市立小樽病院	川倉宏一	岡山市立市民病院	難波克一
札幌医科大学	熊本悦明・生垣舜二 西尾 彰・丹田 均 塚本泰司	岡山赤十字病院	近藤 淳
旭川赤十字病院	本間昭雄・青山龍生	国立岡山病院	小野田廉雄
東北大学医学部	折笠精一・今井克忠	川崎医科大学	田中啓幹・山元敏 敏
群馬大学医学部	志田圭三・山中英寿	川崎病院	高田元敬
伊勢崎病院	栗原 寛・古谷信雄	広島大学医学部	仁平寛巳・田中求平
足利赤十字病院	高橋溥朋		相模浩二
館林厚生病院	加藤宣雄	双三中央病院	中野 博
秩父市立病院	松下 馨	尾道総合病院	安川明廣
千葉大学医学部	島崎 淳・片山 喬	広島県立広島病院	福重 満
旭中央病院	村上信乃	国立呉病院	平山多秋・松木 暁
国立国府台病院	古河内忠	松山赤十字病院	白石恒雄
成田赤十字病院	真鍋 溥	九州大学医学部	百瀬俊郎・天野拓哉
千葉県立佐原病院	今津 暉		武居哲郎
名古屋大学医学部	三矢英輔・成田晴紀	広島赤十字病院	平田 弘・倉本 博
社会保健中京病院	大島伸一	九州厚生年金病院	尾本徹男
名古屋第一赤十字病院	小幡浩司	国立別府病院	中山 宏・佐藤伸一
中部労災病院	小谷俊一	宮崎県立宮崎病院	中山 健・稗田 定
刈谷豊田病院	前川 昭	長崎大学医学部	近藤 厚・斉藤 泰
金沢大学医学部	黒田恭一・勝見哲郎	長崎市立市民病院	天本太平
	北川清隆	十善会病院	足立望太郎・広瀬 建
京都大学医学部	吉田 修・岡田謙一郎		草場泰之
国立京都病院	中川清秀・福山拓夫	国立長崎中央病院	田崎 亨
	神波照夫	佐世保市立総合病院	徳永 毅・計屋絃信
京都市立病院	宮川美栄子・伊東三喜雄		国芳雅広
静岡市立静岡病院	山下翫世・伊藤 坦	国立嬉野病院	高野真彦・湯下芳明
	西尾恭規		



◎：必須 ○：可能症例のみ

Fig. 2. 投与期間, 治験期間区分, 観察項目および総合評価

治験期間が12週間と長期におよぶことを考慮し, 市販の前立腺肥大症治療剤であるパプロスト®を基礎治療剤としてA, B両剤に併用した。

3) 投与方法

治験薬剤はA剤またはB剤のいずれか2バイアルを週1回, 連続12週間臀筋内に注射した。

基礎治療剤は1回2カプセル, 1日3回投与(1日6カプセル)で, 投与期間は治験薬剤の投与を開始する2週間前(-2週)から, 治験薬剤投与終了後4週間(16週)までの計18週間とした。なお, 治験薬剤および基礎治療剤の投与期間ならびに治験期間の区分はFig. 2に示すとおりである。

以上より対象症例は投与薬剤の内容により下記の如く2群に分けられる。

H群 (TSAA-291 週 400 mg 投与群)

：A剤2バイアル/週+基礎治療剤

L群 (TSAA-291 週 40 mg 投与群)

：B剤2バイアル/週+基礎治療剤

3 併用薬剤

治験期間中は抗生剤, 消炎剤は原則として投与しないこととした。ただし, 止むをえず使用する場合は治

療経過表にその旨記載した。また治験期間中は前立腺肥大症の治療を目的として基礎治療剤以外の薬剤注1(ホルモン性, 非ホルモン性を問わず), あるいは自律神経剤注2, 利尿剤は使用しないこととした。ただし, 降圧の目的で以前から降圧利尿剤を投与している場合は, 用量を固定して治療経過表にその旨記載の上, 治験を開始してもよいこととした。この他, 治験に影響をおよぼすと考えられる薬剤は投与しないこととした。

4 観察方法

観察項目および評価時期はFig. 2に一括して示した。なお, 効果の持続性を検討するために16週後(12回の投与終了から5週後)にも評価時期を設けた。

1) 観察項目と評価時期

有効性を検討するために, 排尿障害4項目(排尿開始までの時間, 排尿開始後終了までの時間, 尿線の状態, 排尿時のいきみ), 残尿感, 夜間排尿回数, 残尿量, 直腸内触診2項目(前立腺のサイズ, 突出度),

注1：エビプロスタット®, セルニルトン®, ロバペロン®, ホンバン®, ヘキスロン® など

注2：ウブレチッド®, 塩化ベタネコール系薬剤(ベサコリン® ほか) など

および逆行性尿道膀胱造影像（以下単にレ線所見と省略する）の計10項目を観察した。評価時期はレ線所見以外の9項目では対照観察開始時（—2週）、治験薬剤投与開始時（0週）、4週後（4回目の投与から1週後）、8週後（8回目の投与から1週後）、12週後（12回目の投与終了から1週後）、16週後（12回目の投与終了から5週後）の計6時点とし、レ線所見については0週および12週後の2時点とした。

また安全性を検討するために、血圧、各種臨床検査（一般血液検査、肝機能・腎機能検査、その他）、ならびに自覚的な副作用発現の有無についても検討した。検査時期は血圧および臨床検査については0週、6週後、12週後および16週後の4時点とした。

なお、実施した臨床検査は下記28項目である。

一般血液検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、

肝機能検査：総蛋白量、蛋白分画（アルブミン、 α_1 -、 α_2 -、 β -、 γ -グロブリン）、A/G比、膠質反応、AL-P、GOT、GPT、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセライド

腎機能検査：BUN、クレアチニン、血清ナトリウム・カリウム・クロール、

その他：血沈、総酸フォスファターゼおよび前立腺分画、空腹時血糖値

また一部の症例については、心電図および血中ホルモン（LH、FSH、コーチゾール、テストステロン）についても、0週および12週後の2時点で検討した。

2) 調査表

本治験で使用した治療経過表を Fig. 3. に示した。また主治医が治療経過表を記入する際の参考資料として Fig. 4. に示した治療日記も使用した。

治療日記は、主治医が毎週患者に手渡し、毎日の排尿状態、残尿感の程度、夜間排尿回数、基礎治療剤の服用状況について患者に自己評価させたものを翌週回収した。また、最初に治療日記を手渡すときに、主治医は患者に本治験の内容を説明し参加の了解を得た。

5 総合評価

1) 統一総合判定

0週と12週後の比較については、排尿障害4項目、残尿感、夜間排尿回数、残尿量、直腸内触診2項目、およびレ線所見の計10項目の動きを Table 2 の判定基準に従って評点化し、その合計点によって改善度を検討した。基準の設定については、開票前に行なった重回帰分析の結果、ならびに同種薬剤の評点法による薬効評価法^{17,18)}を参考にした。また本治験では基礎治療剤の“上のせ効果”を比較すること、および TSAA-

291 はアンチアンドロゲン剤であり、薬理学的に前立腺肥大組織に直接作用するであろうとの前提のもとに、自覚症状よりも他覚所見の荷重を大きくするため Table 2 に示すごとき配分とした。

なお、上記10項目中、レ線所見は他の9項目とは若干臨床的意義を異にするので、集計解析にあたってはレ線所見を含める場合と含めない場合の2通りについて検討した。

統一総合判定における改善率については、開票前の協議でレ線所見を含める場合は評点10点以上を、含めない場合は5点以上をそれぞれ有意義な改善とみなして改善率を算出することにした。

2) 主治医判定

i) 治験薬剤投与期での評価（0週と12週後の比較）

A) 総合判定

a) 有効性の評価

排尿障害および残尿感の程度から「自覚所見」を、夜間排尿回数、残尿量、直腸内触診およびレ線所見により「他覚所見」を、さらにこれらの所見から「総合所見」を判定した。評価区分は「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の5段階とした。

b) 安全性の評価

治験薬剤投与期間中に出現した副作用の内容、程度およびその後の経過から治験薬剤および基礎治療剤の併用療法としての安全性を評価した。評価区分は「副作用なし」、「軽度の副作用」、「中等度の副作用」、「高度の副作用」の4段階とした。副作用発現例については、副作用と治験薬剤との因果関係について主治医の意見を求めた。

c) 有用性の評価

ホルモン性および非ホルモン性の市販されている前立腺肥大症治療剤と比較して、基礎治療剤と併用した場合の治験薬剤の有用性を上記の「有効性の評価」および「安全性の評価」とから総合的に判定した。評価区分は「非常に有用」、「かなり有用」、「やや有用」、「どちらとも言えない」、「やや好ましくない」、「かなり好ましくない」、「非常に好ましくない」の7段階とした。

B) 排尿障害およびレ線所見改善度

排尿障害4項目、すなわち排尿開始までの時間および開始後終了までの時間（以下単に排尿開始時間および排尿所要時間と略する）、尿線の状態、いきみから排尿障害の改善度を総合的に判定した。

またレ線所見については、0週および12週後に撮影した正面および45°斜位の逆行性尿道膀胱造影の4枚の写真から改善度を判定した。

排尿障害およびレ線所見の評価区分は、いずれも

Table 2. 統一総合判定基準

凡例：

評価項目	荷重	最大改善 段階数 注2)	1段階の動き に対する評点	症状推移 注2)		評点
				0週→12週	改善段階数	
排尿障害 <div> <div>排尿開始時間</div> <div>排尿所要時間</div> <div>尿線の状態</div> <div>いきみ</div> </div>	24%	各項目とも 3段階 計12段階	各項目とも 2点	3→2	1段階	<div> <div>2</div> <div>4</div> <div>0</div> <div>2</div> </div> } +8
				3→1	2 "	
				2→2	0 "	
				3→2	1 "	
残尿感	4%	3段階	1.3点	3→2	1 "	+1.3
夜間排尿回数	6%	4段階	1.5点	3回→1回	1 "	+1.5
残尿量	24%	6段階	4点	100ml→30ml	2 "	+8
触診 <div> <div>サイズ</div> <div>突出度</div> </div>	6	} 9%	4段階	3→2	1 "	+1.5
	3		2段階	2→1	1 "	+1.5
レ線(合同判定)	33%	注2)		15mm	—	+9
合計	100%					+30.8 注1) (+21.8)

注1) カッコ内はレ線を含めない場合の評価

注2) 下記の各項目の重症度評価区分およびレ線の改善度区分参照

項 目		重 症 度 評 価 区 分		項 目		重 症 度 評 価 区 分	
排 尿 障 害 (問 診)	排尿開始までの時間 〔排尿開始時間〕	1. スムーズに出る 2. やや時間がかかる 3. かなり時間がかかる 4. 非常に時間がかかる (5. 全く出ない) 注3)		夜間 排尿回数	1. 0～1回 2. 2～3回 3. 4～5回 4. 6～7回 5. 8回以上		
	排尿開始後終了までの時間 〔排尿所要時間〕	1. 若い時と同様ごく普通である 2. やや時間がかかる 3. かなり時間がかかる 4. 非常に時間がかかる (5. 全く出ない) 注3)			1. 0～ 9 ml 2. 10～ 25 ml 3. 26～ 50 ml 4. 51～ 80 ml 5. 81～120 ml 6. 121～170 ml 7. 171 ml 以上		
	尿線の状態	1. 尿線の太さや弧を描く状態は若い時と変わらない 2. 尿線は少し細いように思う 3. 勢いがなく時には弧を描かず途切れることもある 4. 出はじめから滴状でやっとなる程度である (5. 全く出ない) 注3)		残 尿 量			
	排尿時の力の入れ具合 (いきみ)	1. 特に意識しなくても普通に排尿出来る 2. 時々意識して腹に力を入れねば排尿出来ないことがある 3. 相当力を入れても出にくい時がある 4. 排尿のあいだ中いつも力まないと尿が出ない (5. 全く出ない) 注3)					
残 尿 感 (問 診)		1. 全くない 2. 時々ある 3. しばしばある 4. いつもある		直 腸 内 触 診	サ イ ズ	(1.鳩卵大(直径 3.4 cm以下))注3) 2.小鶏卵大(" 4.4cm以下) 3.鶏 卵 大(" 5.4cm以下) 4.超鶏卵大(" 6.4cm以下) 5.鶯 卵 大(" 6.5cm以上)	
					突 出 度	1. 扁 平 2. 軽度突出 3. 高度突出	
レ線改善度評点 (合同判定)		<div>評点</div> <div>+33 +25 +16 +9 +4 0 -4 -9 -16 -25 -33</div> <div>0 1.0cm 2.0cm 3.0cm 4.0cm</div> <div>改 善</div>					

注3) 0週時、この区分に属するものは除外されている。

「著明改善」,「改善」,「やや改善」,「不変」,「悪化」の5段階である。

ii) 後続観察期での評価 (12週後と16週後の比較)

治験薬剤の効果の持続性を検討するために治験薬剤投与終了時 (12週後) とその4週後 (16週後) で改善度を比較した。評価は12週後におけると同様に,「自覚所見」,「他覚所見」および「総合所見」について,「改善」,「不変」,「やや悪化」,「悪化」の4段階で行なった。

3) レ線合同判定

レ線所見の判定は, 0週および12週後に正面および45°斜位で撮影された4枚のフィルムをレ線判定小委員会に集め, 主治医判定とは別に4名の判定医によって合同判定が実施された。判定時の着目点は, 主として尿道前立腺部の圧迫, 偏位, 延長の状態などである。

i) 総合的重症度

対象例の背景分布検討のため, 0週における総合的重症度を下記の評価区分によって各判定医が評価し, 評点の平均値で表わした。

評 点

0 : ほぼ正常

1 : 軽 症

2 : 中 等 症

3 : 重 症

4 : きわめて重症で保存療法適応外

ii) 総合的改善度

Fig. 5 のときアナログ・スケール (全長 4 cm) によって各判定医がおのおのの改善度を記し, 0点 (左端) から記入点までの実測値の平均値を区分にもとづいて評点化した。

なお, 改善率の算出は, 開票前の協議により改善度評点が9点以上のものを有意義な改善とみなして行なった。

6 副作用および脱落例

治験薬剤投与期間中 (0~12週) に, 副作用, その

他の理由により投与を中止した場合は, 治療経過表に中止理由を明記するとともにその後の経過を観察した。このような投与中止例, および投与方法あるいは検査時期が規定に違反する症例については, 開票前に協議して各資料の取扱いを決定した。

7 除 外 例

その他本治験実施要領に定めた対象患者の選択条件, 投薬方法および観察方法などに違反している症例については, 開票前に協議の上その採否を決定した。

8 コントローラーおよび解析方法

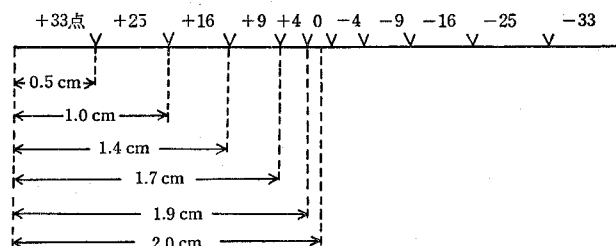
コントローラーは東京医科歯科大学難治疾患研究所教授, 佐久間 昭があたり, 治験薬剤の識別不能性の確認・無作為割付け, キーコードの保管および資料の不変更性の保証を行なった (なお, 2種の治験薬剤の外観は酷似していたが, 念のため各バイアルをそれぞれ白色半透明なフィルムで包み, 液量の確認ができるとともに, 外観からの識別不能性が確実になるよう配慮した)。またコントローラーは開票前に行なった脱落例の資料の取扱い, および症例採否に関する協議に立ち会うとともに, これらの結果をふまえた解析方針の確認を行なった。

結果の解析には χ^2 検定 (ただし, セルの例数が少ない場合は χ^2 検定の代りに Fisher の直接確率計算法を用いた結果を示した), Wilcoxon の2標本検定 (順位検定) および Student の t 検定 (2標本および1標本) を用いた。なお, 以下の図中で “***”, “*”, “△” はそれぞれ有意水準 “ $p < 0.01$ ”, “ $p < 0.05$ ”, “ $p < 0.10$ ” であることを示す。また以下の表中で “N.S.” は “ $p > 0.10$ ” であることを示す。

Ⅲ 成 績

1 評価対象

総数312例中, 除外例は71例 (H群30例, L群41例), 3週以内に脱落したために0週の資料のみ採用された



注) (+) は改善を, (-) は悪化を示す

Fig. 5. レ線改善度評点区分

もの5例（H群3例，L群2例），計76例を除く236例（H群123例，L群113例）を治験薬剤の効果検討対象とした。また，この236例中，27例（H群15例，L群12例）は4～9週の間に脱落しており，これらについては主治医の総合評価（有効性および有用性の評価）の対象から除外し，各観察項目の改善率の推移を検討する場合にのみ検討対象とした。評価対象および脱落・除外例の両群における分布は Table 3 に示すように偏りは認めなかった。

除外理由は Table 4 に，脱落理由および脱落例の一覧はそれぞれ Table 5, 6 に示した。

なお，統一総合判定については，上記の除外および脱落例を除いた209例（H群108例，L群101例）のうち，レ線所見以外の9つの観察項目について0週および12週後の所見が得られている186例（H群100例，L群86例）を評価対象とした。ただし，残尿量および，直腸内触診所見については，0週の資料がない一部の症例で2週のそれを代用した。

安全性の評価については，治験薬剤投与回数不足のため主治医が安全性の評価不能と判定した9例（H群4例，L群5例），および重篤な合併症（肺気腫）のため安全性の評価が不可能であった1例（H群）の計10例を除いた302例（H群151例，L群151例）を対象とした。

2 症例の背景分布

Table 3. 症例の内訳および評価対象

内訳	群	H	L	合計
除外		30	41	71
脱落	3週以内に脱落 ^{注1)}	3	2	5
	4週以内に脱落 ^{注2)}	15	12	27
完全採用		108	101	209
合計		156	156	312

注1) 0週資料しかないので，薬効検討対象から除外した。

注2) すべての資料を採用する症例

評価項目	H群	L群	合計	備 考
統一総合判定	100	86	186	完全採用例中，レ線以外の項目の0週および12週後の資料が揃っているもの
主 有効性	108	101	209	完全採用例
有 有用性	109	94	203	完全採用例 ^{注3)} + 脱落例 ^{注4)} 4例
主 安全性	151	151	302	治験薬剤投与回数が不足なため安全性評価不能例10例を除外

注3) 有効性の総合所見判定不能例（H群3例，L群7例）を除いた199例（H群105例，L群94例）→Table 9の注参照

注4) 治験薬剤によると考えられる副作用発現のため脱落したもの（H群4例）

年齢，体重，入院・外来の別，罹病期間，受診理由，既往治療・処置，合併症，治験薬剤投与開始までの基礎治療剤投与期間，対照観察期間およびその間の経過，

Table 4. 除外理由

除外理由	群	H	L	合計
年齢が若く他項目でも不適当		3 ^{注1)}	2 ^{注2)}	5
既 投与開始前14日以内に，非ホルモン性前立腺肥大症治療剤を服用		2	7	9
往 投与開始前6カ月以内に，ホルモン性前立腺肥大症治療剤を投与		1		1
治 投与開始前14日～投与開始後6日の間にカテーテル留置・頻回の導尿を実施		5	5	10
療 投与開始10カ月前，膀胱腫瘍で膀胱部分切除，以後グルカロンを継続投与			1	1
対照観察期間または投与開始前パラプロスト投与期間が6日以内		1	7	8
合 併 症 ^{注3)}		10	10	20
投時 投与開始時および対照観察期間中の残尿量が9ml以下		7	5	12
重 投与開始時触診所見が鳩卵大			2	2
開 無識別性維持不能		1		1
症 基礎治療剤の服用量が終始1/2未満			2	2
他				
合 計		30	41	71

注1) 49歳・対照観察期間7日(1例)，50歳・1回投与後急性前立腺炎(1例)，54歳・病期early stage(1例)

注2) 49歳・投与開始時残尿量10ml(1例)，52歳・病期early stage(1例)

注3) 前立腺癌(3例)，高度な前立腺結石(2例)，膀胱癌(2例)，膀胱結石(1例)，高度な膀胱憩室(3例)，重症糖尿病(3例)，パーキンソン氏病・直腸癌，高度腎機能障害・痛風・糖尿病，肺気腫，進行性肺癌(各1例)，前立腺肥大症かどうか疑わしいもの(2例) 計20例

Table 5. 脱落理由

脱落理由	群	H	L	合計
治 投与回数が9回以下		10	6	16
験 投与期間が3週以上延長		6	4	10
薬 治験後半で，2回連続投与もれ		1	1	
12週後の評価資料なし		2	3	5
合 計		18	14	32

Table 6. 脱落例一覧表

群	薬剤No	脱落理由	年齢 (歳)	合併症	治験薬剤投与		主治医の有効性評価(12週後)		
					回数	期間(週)	総合所見	自覚所見	他覚所見
H	1-2	12週後資料なし (11回投与後尿閉となり他院に入院)	71	なし	11	10	不変	不変	不変
	1-11	投与期間が3週間延長	82	高血圧・慢性腎炎	12	15	やや改善	やや改善	不変
	2-7	7回投与後、来院せず (症状改善のためと考えられる)	63	なし	7	9	改善	改善	改善
	2-25	6回投与後、来院せず (脳軟化症にて自宅にて死亡)	82	脳軟化症 気管支喘息	6	6	—	—	—
	3-6	1回投与後、3回連続投与もれ	68	糖尿病	12	15	改善	改善	やや改善
	4-2	投与期間が4週間延長	60	なし	12	16	やや改善	改善	やや改善
	5-16	投与期間が3週間延長	69	なし	12	15	悪化	やや改善	悪化
	6-6	右下腹痛・放散痛のため8回投与にて中止	71	なし	8	8	やや改善	やや改善	不変
	6-9	1回投与後来院せず	77	なし	1	1	—	—	—
	6-15	4回投与後来院せず	68	なし	4	4	—	—	—
	6-24	下痢のため4回投与にて中止	71	肺線維症	4	4	—	—	—
	7-8	4回投与後疼痛のため患者が注射拒否	72	高血圧	4	5	—	—	—
	8-35	投与期間が3週間延長	73	動脈硬化症	12	15	悪化	不変	悪化
	9-30	3回投与後、来院せず (症状改善のためか?)	62	右腎・尿管結石 前立腺結石	3	3	—	—	—
	10-4	12週後資料なし (検査施行せず)	79	慢性気管支炎 リウマチ・腎障害	10	10	やや改善	やや改善	不変
	11-3	動悸・腹部皮疹のため6回投与にて中止	70	動脈硬化症	6	6	—	—	—
	12-13	投与期間が13週間延長	74	高血圧	12	25	不変	不変	不変
	20-28	5回投与後、脳卒中にて転医	71	なし	5	5	やや改善	やや改善	やや改善
L	1-21	フラツキあり、3回投与にて中止 (合併症のためと考える)	63	高血圧 心室性期外収縮	3	3	—	—	—
	4-1	10回投与後、来院せず (症状改善のためか?)	73	高血圧	10	10	改善	改善	改善
	5-9	12週後資料なし (10回投与後、心筋梗塞にて死亡)	78	心筋梗塞	10	10	不変	やや改善	不変
	5-11	12週後資料なし(検査施行せず)	80	なし	10	12	やや改善	やや改善	やや改善
	5-31	投与期間が3週間延長	69	高血圧	12	15	改善	改善	改善
	6-17	9回投与後来院せず	75	糖尿病	9	9	—	—	—
	6-33	時々尿閉があるため5回投与後手術に切替える	70	なし	5	5	悪化	悪化	悪化
	6-39	6回投与後来院せず (連絡しても応答なし)	64	高血圧・心不全	6	8	改善	改善	改善
	7-10	9回投与後来院せず	64	なし	9	9	やや改善	改善	不変
	8-38	投与期間が13週間延長	64	なし	12	25	不変	やや改善	不変
	8-40	投与期間が4週間延長	76	高血圧 軽度前立腺結石	12	16	不変	不変	不変
	10-19	投与期間が3週間延長	80	動脈硬化症 高血圧	12	15	改善	やや改善	改善
	11-18	11回投与後2回連続投与もれ	77	軽度前立腺結石	12	14	やや改善	改善	不変
	11-21	3回投与後、尿閉のため手術に切替える (悪化したのは、膀胱鏡、尿道造影などの 検査のためと考える)	71	なし	3	3	—	—	—

Table 7. 症例の背景分布 (1)

					注1) 検定						
項 目		合計	H群	L群							
年 齢	50～59歳	12	5	7	N.S. ¹	治療薬剤投 与開始まで の基礎治療 剤投与期間	2週以下	146	78	68	
	60～69歳	114	56	58			2週～1カ月	58	28	30	
	70～79歳	91	50	41			1～3カ月	22	11	11	
	80～89歳	19	12	7			3～6カ月	8	4	4	
体 重	30～39kg	2	1	1	N.S. ¹	対 照 観 察	6.1カ月以上	2	2	0	
	40～49kg	29	15	14			7～13日	35	22	13	
	50～59kg	79	37	42			14日以上	201	101	100	
	60～69kg	54	30	24			改 善	47	22	25	
	70～79kg	19	6	13		経 過	不 変	176	96	80	
	80～89kg	1	1	0			悪 化	12	5	7	
	不 明	52	33	19			不 明	1	0	1	
	入 院・外 来	入 院	11	5			6	N.S. ²	投 与 回 数	4回	3
外 来		225	118	107	5回	2	1			1	
罹 病 期 間	1カ月以下	16	9	7	N.S. ¹	6回	3	2		1	
	1～3カ月	31	17	14		7回	1	1		0	
	3～6カ月	16	8	8		8回	1	1		0	
	6～12カ月	31	15	16		9回	2	0		2	
	1～3年	84	43	41		10回	4	1		3	
	3～6年	39	23	16		11回	4	1		3	
	6.1年以上	15	6	9		12回	216	113		103	
	不 明	4	2	2		4週	2	2		0	
受 診 理 由	排 尿 困 難	186	94	92	N.S. ²	薬 剤	5週	3	2	1	
	尿 閉	29	15	14			6週	2	2	0	
	頻 尿	207	108	99			7週	0	0	0	
	残 尿 感	124	71	53			8週	2	1	1	
		112	52	60			9週	3	1	2	
		85	41	44			10週	5	3	2	
既 往 治 療 ・ 処 置	導 尿	151	82	69	N.S. ²		11週	3	1	2	
	カテーテル留置	42	22	20			12週	145	72	73	
	注2) BPH治療剤	194	101	93			13週	47	27	20	
	TUR	30	15	15			14週	24	12	12	
		206	108	98							
		116	59	57							
合 併 症	心・血管系	120	64	56	N.S. ²	注1) 検定法					
	脳神経系	1	1	0		N.S. ¹ : 順位検定					
	高血圧	235	122	113		N.S. ² : χ^2 検定					
	糖尿病	22	12	10		注2) BPH : 前立腺肥大症					
	腎 系	214	111	103							
	泌尿器系	9	6	3							
		227	117	110							
		45	24	21							

Table 7. 症例の背景分布 (2)

項	目	合計	H群	L群	注1) 検定
排尿開始時間	スムーズに出る	64	31	33	
	やゝ時間がかかる	126	65	61	
	かなり時間がかかる	41	24	17	N.S. ¹
	非常に時間がかかる	4	3	1	
	不 明	1	0	1	
排尿所要時間	若い時と同様ごく普通である	20	7	13	
	やゝ時間がかかる	130	68	62	N.S. ¹
	かなり時間がかかる	71	39	32	
	非常に時間がかかる	15	9	6	
尿線の状態	尿線の太さや弧を描く状態は若い時と変らない	7	2	5	
	尿線は少し細いように思う	133	67	66	
	勢いがなく時には弧を描かず途切れることもある	86	48	38	N.S. ¹
	出はじめから滴状でやっとなる程度である	10	6	4	
害い	特に意識しなくても普通に排尿できる	60	29	31	
	時々意識して腹に力を入れねば排尿出来ないことがある	138	76	62	
	相当力を入れても出にくい時がある	29	13	16	N.S. ¹
	排尿のあいだ中いつも力まないと尿がでない	8	4	4	
	不 明	1	1	0	
注3) 合 計	6 点	35	16	19	
	7 ~ 8 点	93	47	46	
	9 ~ 10 点	66	38	28	
	11 ~ 12 点	27	12	15	N.S. ¹
点	13 ~ 14 点	9	6	3	
	15 ~ 16 点	4	3	1	
	不 明	2	1	1	
残尿感	全 く な い	69	33	36	
	時 々 あ る	111	61	50	
	しばしばある	38	22	16	N.S. ¹
	い つ も あ る	17	7	10	
	不 明	1	0	1	
夜間排尿回数	0 ~ 1 回	32	12	20	
	2 ~ 3 回	124	70	54	
	4 ~ 5 回	61	31	30	N.S. ¹
	6 ~ 7 回	13	6	7	
	8 回 以 上	3	2	1	
	不 明	3	2	1	
残尿量	0 ~ 9 ml	11	7	4	
	10 ~ 25 ml	83	40	43	
	26 ~ 50 ml	66	32	34	
	51 ~ 80 ml	34	20	14	N.S. ¹
	81 ~ 120 ml	25	14	11	
	121 ~ 170 ml	9	6	3	
	171 ml 以 上	7	4	3	
	不 明	1	0	1	

項	目	合計	H群	L群	注1) 検定
直腸内	小 鶏 卵 大	102	52	50	
	鶏 卵 大	93	53	40	N.S. ¹
	超 鶏 卵 大	37	15	22	
	鷲 卵 大	4	3	1	
突出度	扁 平	21	9	12	
	軽 度 突 出	164	87	77	N.S. ¹
	高 度 突 出	48	26	22	
	不 明	3	1	2	
注4) レ線重症度	0.6 ~ 1.0	15	6	9	
	1.1 ~ 1.5	29	14	15	
	1.6 ~ 2.0	41	22	19	
	2.1 ~ 2.5	45	28	17	N.S. ¹
	2.6 ~ 3.0	33	16	17	
	3.1 ~ 3.5	31	15	16	
	3.6 ~ 4.0	8	2	6	
	不 明	34	20	14	

注3) 排尿障害合計点

排尿障害4項目の各重症度評価区分(1~5)の合計点。なお重症度評価区分については、統一総合判定基準(Table 2)参照。

注4) レ線重症度(合同判定)……4名の平均値

0	1	2	3	4
ほぼ正常	軽症	中等症	重症	極めて重症 (保存療法不適)

治験薬剤投与回数および期間、ならびに観察項目別重症度について両群の分布を検討したが、結果は Table 7 に示すとおり、群間で差は認められず、両群の対象症例はおおよそ均質と考えられた。

3 総合評価

1) 統一総合判定

排尿障害 4 項目、残尿感、夜間排尿回数、残尿量、前立腺触診所見 2 項目、レ線所見の計 10 項目により評価した統一総合判定の成績は Table 8 に示すとおりである。

評点の平均値は、レ線所見を含めない場合は H 群 10.2 点、L 群 6.8 点 ($p < 0.05$)、レ線所見を含めると H 群 13.5 点、L 群 9.1 点 ($p < 0.01$) といずれの場合も H 群が L 群よりも有意に優れていた。

また改善率については、レ線所見を含めない場合は評点 5 点以上を、含めた場合は 10 点以上を有意義な改善として両群の改善率を比較すると、前者では H 群 70.0%、L 群 57.0%、また後者では H 群 57.5%、L 群

42.3% であり、いずれの場合も H 群が L 群よりも 13~15% 改善率が高かった ($p < 0.10$)。

2) 主治医判定

i) 有効性

総合所見、自覚所見、他覚所見の判定結果は Table 9 に示すように、そのすべてにおいて H 群の改善率が L 群よりも高かった (順位検定では $p < 0.10$)。また著明改善例に着目してみると、総合所見で H 群に 12 例 (11.4%) 認められたのに対し、L 群では皆無であった (Fisher の直接確率計算法: $p < 0.01$)。また他覚所見でも H 群に著明改善例が有意に多く、自覚所見でも同様な傾向がみられた (Fisher の直接確率計算法: それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.10$)。なお、他覚所見において「改善」以上に限って両群の改善率を比較すると、H 群 30.8%、L 群 17.8% であり、H 群の改善率が有意に高かった (χ^2 検定: $p < 0.05$)。

ii) 安全性

安全性評価対象症例 302 例のうち、主治医が副作用

Table 8. 統一総合判定

(A) レ線合同判定を含めない場合

群	例数	改善度評点の比較		注 1) 改善率の比較	
		改善度評点 (mean \pm S.E.)	t 検定	改善率 (%)	χ^2 検定
H	100	10.2 \pm 1.0	$P < 0.05$	70.0	$P < 0.10$
L	86	6.8 \pm 0.8		57.0	

注 1) 改善度評点 5 点以上を改善とした。

(B) レ線合同判定を含めた場合

群	例数	改善度評点の比較		注 2) 改善率の比較	
		改善度評点 (mean \pm S.E.)	t 検定	改善率 (%)	χ^2 検定
H	80	13.5 \pm 1.2	$P < 0.01$	57.5	$P < 0.10$
L	78	9.1 \pm 1.1		42.3	

注 2) 改善評点 10 点以上を改善とした。

Table 9. 有効性

所見	群	合計	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	順位検定
総 合	H	105	12 ^{11.4}	28 ^{38.1}	38	26	1	$P < 0.10$
	L	94	0	25 ^{26.6}	43	24	2	
	χ^2 検定		$P < 0.01^F$	N.S.				
自 覚	H	106	15 ^{14.2}	27 ^{39.6}	32	32	0	$P < 0.10$
	L	94	5 ^{5.3}	25 ^{31.9}	28	35	1	
	χ^2 検定		$P < 0.10^F$	N.S.				
他 覚	H	107	8 ^{7.5}	25 ^{30.8}	39	33	2	$P < 0.10$
	L	101	1 ^{1.0}	17 ^{17.8}	44	38	1	
	χ^2 検定		$P < 0.05^F$	$P < 0.05$				

表中右肩の数字は著明改善からの累積% F: Fisher の直接確率計算法

注) 総合所見および自覚所見では 0 回の排尿障害なしのものおよび極めて軽微なもの 9 例 (H 群 2 例, L 群 7 例) を除いた。また総合所見および他覚所見では残尿量、直腸内触診の資料がないため判定不能とされたもの 1 例 (H 群) も除いて集計した。

として挙げたものが24例（H群17例，L群7例）あり，Table 10 に示すごとく，発現例はH群に多かったが（ χ^2 検定： $p < 0.10$ ，順位検定： $p < 0.05$ ），内容

は疼痛などの注射部位に関する症状が多く，発現例24例中14例（58%）にみられた（Table 16 参照）。

副作用内容の詳細については，「7 副作用と各種検

Table 10. 安 全 性

群	合計	高度の副作用	中程度の副作用	軽度の副作用	副作用なし	順位検定
H	151	2 ^{1.3}	1 ^{2.0}	14 ^{11.3}	134	$P < 0.05$
L	151	0	1 ^{0.7}	6 ^{4.6}	144	
χ^2 検定		N.S. ^F	N.S. ^F	$P < 0.10$		

表中右肩の数字は高度の副作用からの累積%

F：Fisherの直接確率計算法

Table 11. 有 用 性

群	合計	非常に有用	かなり有用	やや有用	どちらとも言えない	やや好ましくない	かなり好ましくない	順位検定
H	109	9 ^{8.3}	26 ^{32.1}	35	29	3	7	N.S.
L	94	1 ^{1.1}	18 ^{20.2}	38	34	2	1	
χ^2 検定		$P < 0.05$ ^F	$P < 0.10$					

表中右肩の数字は非常に有用からの累積% F：Fisherの直接確率計算法

注）有効性の総合所見判定症例（H群：105例，L群：94例）の他に，治験薬剤によると思われる副作用発現のため脱落したものの4例（H群）も含めて集計した。

Table 12. 排尿障害およびレ線の改善度（主治医判定）

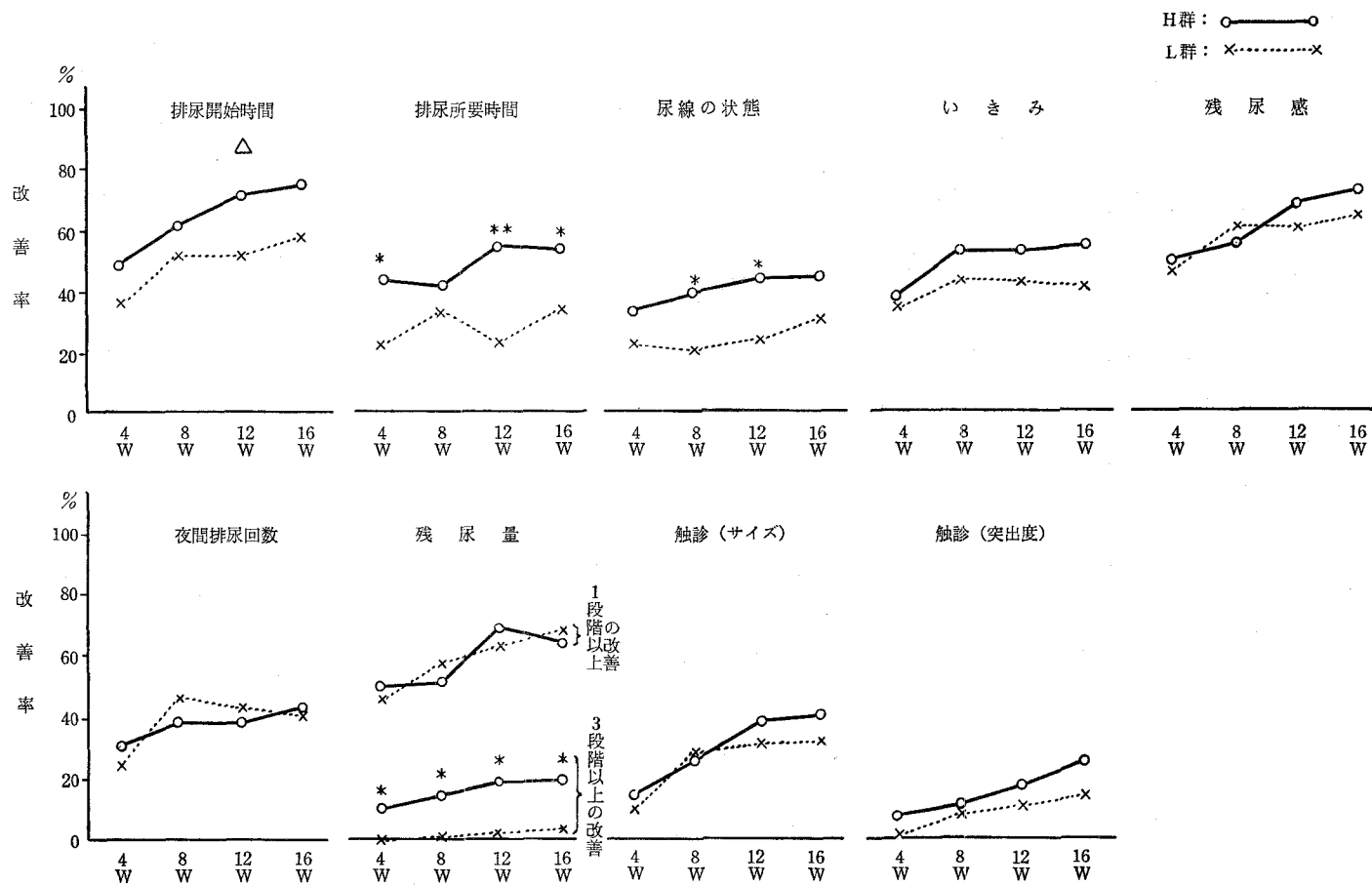
項目	群	合計	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	順位検定
排尿障害	H	104	10 ^{9.6}	29 ^{37.5}	36	29	0	$P < 0.10$
	L	93	3 ^{3.2}	23 ^{28.0}	32	34	1	
	χ^2 検定		N.S. ^F	N.S.				
レ線	H	100	1 ^{1.0}	8 ^{9.0}	24 ^{33.0}	66	1	N.S.
	L	94	1 ^{1.1}	5 ^{6.4}	18 ^{25.5}	67	3	
	χ^2 検定		N.S. ^F	N.S.				

表中右肩の数字は著明改善からの累積% F：Fisherの直接確率計算法

Table 13. レ線合同判定

群	合計	25点	16点	9点	4点	0点	-4点	-9点	-16点	順位検定
H	86	1 ^{1.2}	10 ^{12.8}	20 ^{36.0}	17	28	5	5	0	$P < 0.10$
L	87	0	5 ^{5.7}	14 ^{21.8}	22	33	8	4	1	
χ^2 検定		N.S. ^F	N.S.	$P < 0.10$						

表中右肩の数字は25点からの累積% F：Fisherの直接確率計算法



注) 残尿量以外はすべて1段階以上の改善率

Fig. 6. 観察項目別改善率の推移

査」の項で詳述する。

iii) 有用性

総合的に判定された有用性は Table 11 に示す結果であった。全般的に H 群が L 群より有用性が高く、「非常に有用」では H 群が 8.3%, L 群が 1.1% (Fisher の直接確率計算法: $p < 0.05$)。また「かなり有用」以上では H 群が 32.1%, L 群が 20.2% (χ^2 検定: $p < 0.10$) であった。

iv) 排尿障害改善度

排尿障害 4 項目により判定した排尿障害改善度は Table 12 に示すとおりである。全般的に H 群が L 群より良好な傾向が認められた (順位検定: $p < 0.10$)。しかし、「改善」以上を示す例は, H 群が, 37.5%, L 群が 28.0% であり両群間に有意の差を認めなかった。

v) レ線所見改善度 (主治医判定)

主治医判定によるレ線所見改善度は Table 12 一括して示した。「やや改善」以上あるいは「改善」以上の症例は, いずれも H 群に, より高率にみられたが, 両群間に有意差は認められなかった。

3) レ線合同判定

判定にあたって, 撮影条件不良のため読影困難なものまたは著しく条件が異なり正確な比較を期し難いものなどを除外し, 173 例 (H 群 86 例, L 群 87 例) を対象とした。判定結果を Table 13 に示したが, 全般的に H 群が L 群より良好な傾向があり (順位検定: $p < 0.10$) また開票前の判定規約にもとづく「改善度評点 9 点以上」の改善率でも, H 群が 36.0%, L 群 21.8% と H 群が優れる傾向が認められた ($p < 0.10$)。

4 観察項目別改善率

1) 観察項目別改善率の推移

排尿障害 4 項目, 残尿感, 夜間排尿回数, 残尿量, 前立腺触診所見 2 項目の計 9 項目について 4, 8, 12, 16 週後の改善率の推移を Fig. 6 に示した。評価対象は各評価時期で所見が揃っている症例に限り, すべて 1 段階以上の改善率で示した。夜間排尿回数および残尿量の評価区分は Table 2 の統一総合判定基準に従った。

自覚所見では, 排尿障害 4 項目で全般的に H 群は L 群より優れており, とくに排尿所要時間では 12 週後および 16 週後で (χ^2 検定: それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$), また尿線の状態では 8 および 12 週後で (χ^2 検定: いずれも $p < 0.05$) 両群間に有意差が認められた。また排尿開始時間においても 12 週後で H 群の方が良い傾向にあった (χ^2 検定: $p < 0.10$)。

他覚所見では, 直腸内触診 (腺腫の大きさ, 突出度) で経時的に H 群優位の傾向が認められたが有意の差はなかった。残尿量は 1 段階以上の改善率では両群にほとんど差はなかったが, 改善段階数が増すにつれて H 群優位の傾向は強くなり, 3 段階以上の改善率では 4 週後から 16 週後までつねに有意に H 群が L 群よりも優れていた (χ^2 検定: $p < 0.05$)。

2) 排尿障害合計点の推移

排尿障害 4 項目の総合改善度をみるため, 前記の主治医の排尿障害改善度判定とは別個に 4 項目の重症度合計点の推移によって改善度を検討した。Fig. 7 は「合計点 4 点以上」の改善を有意義な改善とみなして改善率の推移を示したものであるが, 4 項目とも所見の揃っている症例についてのみ評価対象として改善度

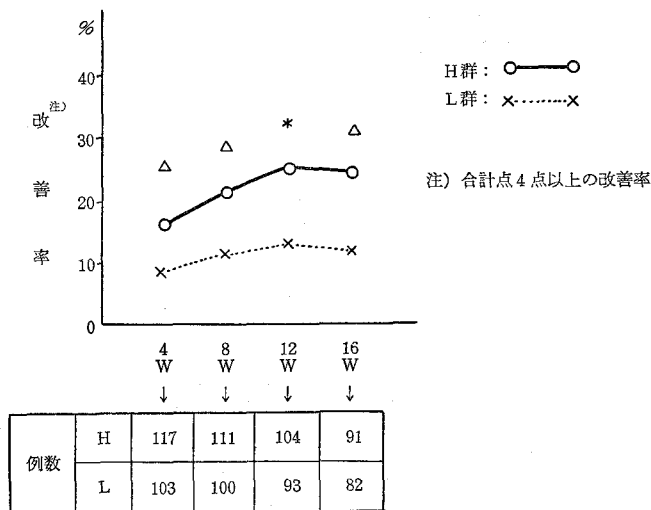
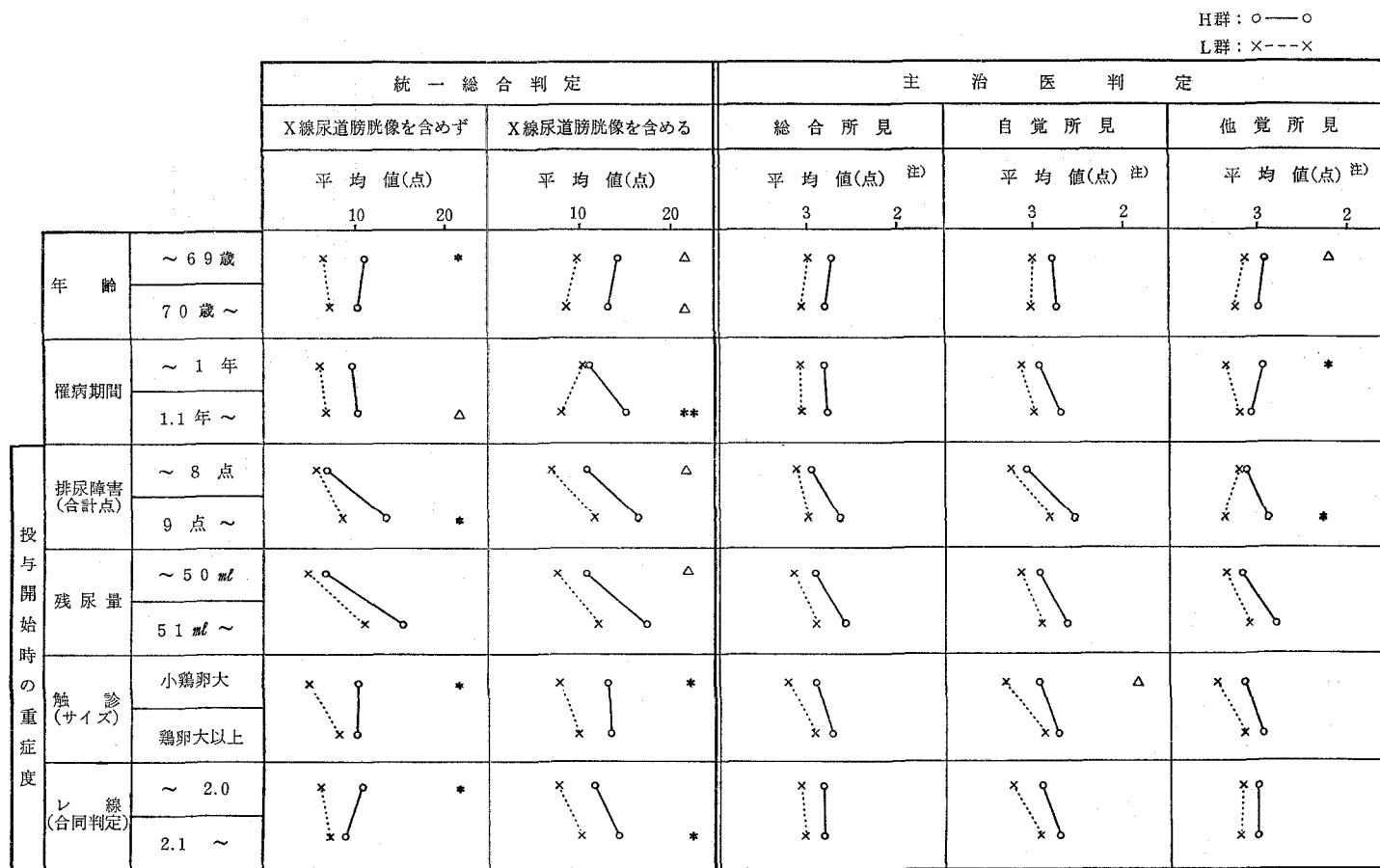


Fig. 7. 排尿障害合計点の推移



注) 主治医判定の平均値：次の評点法により算出

著明改善 = 1
改 善 = 2
やや改善 = 3
不 変 = 4
悪 化 = 5

検定法 { 統一総合判定：t 検定
主治医判定：順位検定

Fig. 8. 層別解析 (平均値による改善度プロフィール)

を算出した。各時点での対象例数は Fig. 7 に併記した。

Fig. 7 から明らかなように、H 群は L 群に比べ 4 週後から 16 週後まで高い改善率を示し、12 週後では両群間に有意差が認められた (χ^2 検定: $p < 0.05$)。

5 層別解析

層別要因として、年齢、罹病期間、治験薬剤投与開始時の重症度（排尿障害合計点、残尿量、直腸内触診による腺腫の大きさ、レ線合同判定所見）を選び、おのこの Fig. 8 に示すごとく 2 層に分けて統一総合判定および主治医の有効性評価（総合所見、自覚および他覚所見）について両群を比較した。改善度の表示は、主治医判定を下記のごとく評点化することによって全項目とも評点平均値に統一した。

著明改善…1, 改善…2, やや改善…3, 不変…4, 悪化…5

Fig. 8 から明らかなように全般的に H 群は L 群に比べ優位の傾向がみられ、2 つの判定ではほぼ同一のパターンを示したが、層別要因に関してはとくに一定の傾向は認められなかった。

6 12週後と16週後の比較（主治医判定）

治験薬剤投与終了後の効果の持続性を検討するため、

主治医が 12 週後と 16 週後の自・他覚所見を比較して総合評価を行なった。12 週後に「やや改善」以上と評価されたものを一括して 16 週後の評価を比較した。評価項目は総合判定 3 所見（総合所見、自・他覚所見）および排尿障害改善度の計 4 項目で、結果を Table 14 に示した。

4 項目とも、改善傾向にある症例数の比率は H 群の方が L 群より高かったが、不変例が多数を占め、いずれの項目においても有意差は認められなかった。

7 副作用と各種検査

1) 副作用

副作用発現例数は H 群が 151 例中 17 例（うち投与中止例は 6 例）、L 群は 151 例中 7 例（うち投与中止例は 2 例）の計 24 例であるが、症例個々の一覧を Table 15 に、また副作用内容別集計を Table 16 に示した。副作用の内訳は注射部位に関するもの（疼痛、硬結など）が過半数（H 群 10 例、L 群 4 例に発現）を占め、これのみでは H 群より L 群に多いが有意の差はなかった。なお、これら注射部位に関するものは重篤なものではなく、1 例を除いてすべて治験薬剤投与中か、投与終了後 1 週以内に消失した。またこの 1 例も治験薬剤投与中止後 2 カ月目には軽度の圧痛を残すのみに

Table 14. 12週後と16週後の比較

項 目 群 合 計	12 週 ～ 16 週 の 推 移				順位検定	
	改 善	不 変	やや悪化	悪 化		
総合所見	H 69	10 ^{14.5}	57 ^{97.1}	2	0	N.S.
	L 59	5 ^{8.5}	48 ^{89.8}	6	0	
	χ^2 検 定	N.S. ^F	N.S.			
自覚所見	H 65	5 ^{7.7}	57 ^{95.4}	2	1	N.S.
	L 50	0	47 ^{94.0}	2	1	
	χ^2 検 定	N.S. ^F	N.S.			
他覚所見	H 63	8 ^{12.7}	51 ^{93.7}	4	0	N.S.
	L 52	4 ^{7.7}	46 ^{96.2}	2	0	
	χ^2 検 定	N.S. ^F	N.S.			
項 目 群 合 計	改 善	やや改善	不 変	悪 化	順位検定	
排尿障害	H 66	5 ^{7.6}	2 ^{10.6}	58 ^{98.5}	1	N.S.
	L 50	0	5 ^{10.0}	43 ^{96.0}	2	
	χ^2 検 定	N.S. ^F	N.S.	N.S.		

表中の右肩の数字は改善からの累系% F: Fisherの直接確率計算法
注) 12週後の評価が「著明改善」～「やや改善」の症例について集計した

Table 15. 副作用発現例

<群> 薬剤 No	年 齢	合 併 症	注射 回数	副 作 用					関連性 ^{注1)}
				発現時期	内 容	程度	経 過	注1)	
注 射 部 位 に 関 す る 症 状	<H> 1-2	71	なし	11	5～8週	注射部位疼痛	軽度	9週目以降消失	T
	1-3	65	なし	12	10～12週	注射部位疼痛	軽度	13週目以降消失	T
	1-20	72	なし	12	5～8週	注射部位疼痛	軽度	注射後2～3日で寛解	T
	3-2	79	なし	2	1～2週	注射部位疼痛 しびれ感	軽度	注射後3日目には消失	Tか注射 技術か不明
	4-2	60	なし	12	1～12週	注射部位疼痛	軽度	注射当日のみ	T
	6-6	71	なし	8	1～8週	注射部位疼痛，硬結 下肢放散痛	中等度	中止後2カ月目も少し 痛み残存	TとPの 両方
	7-8	72	高血圧	4	3～4週	注射部位疼痛 (坐骨神経痛様)	高度	中止後1週間以内 に消失	T
	9-8	63	糖尿病	12	1～8週	注射部位疼痛	軽度	注射後3日間位持続	T
					10～12週	注射部位のしこり	軽度	注射終了後消失	T
	9-9	77	なし	12	1～12週	注射部位疼痛	軽度	注射終了後消失	T
そ の 他	8～12週				注射部位硬結	軽度	注射終了後消失		T
	9-10	79	脱肛	12	1～12週	注射部位疼痛	軽度	注射後2～3日持続	T
	<L> 1-1	66	なし	12	5～8週	注射部位疼痛	軽度	9週目以降消失	T
	4-4	64	高血圧	12	1～12週	注射部位疼痛	軽度	注射当日のみ	T
	6-2	76	高血圧	12	1～12週	注射部位疼痛	軽度	注射後2日間持続	T
	12-14	64	なし	5	1～5週	注射部位疼痛	中等度	注射中止後1週間以内 に消失	T
	<H> 6-24	71	肺線維症	4	4週	下 痢	軽度	一 過 性	P
	6-29	65	変形性頸椎症	12	10～16週	勃起不能	軽度	詳細不明	T
	8-8	79	痛風，糖尿病， 腎機能障害	3	1～3週	痛風，糖尿病の悪化， 腎機能低下	高度	BUN，クレアチニン， FBSの改善傾向がみ られたが以後来院せず	P
	9-8	63	糖尿病	12	1～8週	微 熱	軽度	注射後2日間持続	T
他	11-2	66	なし	12	1～12週	微 熱	軽度	1週間後に解熱	T
	11-3	70	動脈硬化症	6	6週	動悸，腹部皮疹	軽度	注射中止後来院せず	不 明
	11-20	69	高血圧	12	12週	GOT，GPT ^{注2)} の上昇	軽度	注射終了後2週目に 手術	T
	11-24	67	急性副睾丸炎 尿路感染症	12	5，13週	RBC，Hb，Ht ^{注2)} の上昇	軽度	20週，25週後も高値 持続	P
	<L> 10-10	77	高血圧 膀胱炎	12	7～16週	乳房の腫大，痛み (但し，以前より乳房に 硬結あり)	軽度	注射終了後3カ月目 には消失	T
	12-14	64	なし	5	1～5週	眩暈，微熱	中等度	注射中止後1週間 以内に消失	T
	1-1	66	なし	12	12，16週	GOT，GPT ^{注2)} の上昇	軽度	24週後正常化	TかPか 不明
	1-28	60	高血圧	12	6週	RBC，Hb，Ht ^{注2)} の上昇	軽度	注射終了時には正常化	T
	8-5	71	冠不全	12	6，12週	RBC，Hb ^{注2)} の下降	軽度	6カ月後の検査では 正常化	TかPか 不明

注1) 関連性

T：治験薬剤との
関連性強いP：基礎治療剤と
の関連性強い

注2) 臨床検査値の変動(0W→6W→12W→16W)

11-20：GOT(10→9→39)，GPT(6→4→51)

11-24：RBC(399→472→502)，Hb(143→

17.9→19.4)，Ht(40→48→54)

1-1：GOT(23→80→119)，

GPT(15→131→161)

1-28：RBC(471→560→510→452)

Hb(15.6→18.1→16.2→14.2)

Ht(47→51→49)

8-5：RBC(527→476→448)

Hb(15.5→14.3→14.1)

Table 16. 副作用内容別集計

内容	群	H	L
注射部位に 関するもの	注射部位の疼痛	10	4
	注射部位の硬結・しこり	3	0
	下肢放散痛・しびれ感	2	0
その他	微熱	2	1
	勃起不能	1	0
	乳房の腫大、痛み	0	1
	めまい	0	1
	下痢	1 ^{注)}	0
その他	糖尿病、痛風の悪化、腎機能低下	1 ^{注)}	0
	動悸	1	0
	腹部皮疹	1	0
	RBC, Hb, Htの上昇	1 ^{注)}	1
	RBC, Hbの下降	0	1
	GOT, GPTの上昇	1	1

注) 主治医が、基礎治療剤との関連性強しと判断したもの

内 容	発現率(発現例/総例数)		Fisherの直接 確率計算法
	H 群	L 群	
注射部位に 関するもの	6.6 (10/151)	2.6 (4/151)	N.S.
その他	5.3 (8/151)	3.3 (5/151)	N.S.

まで回復していた。

その他の副作用は H 群 8 例, L 群 5 例にみられたが、このうち H 群の 3 例 (下痢, 糖尿病・痛風の悪化・腎機能の低下, 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの上昇) は、主治医判定によると基礎治療剤によるものであった。

2) 血圧と心電図

血圧は治験薬剤投与前後 (0 週と 12 週後) に測定された H 群 62 例, L 群 71 例, 計 133 例について検討した。血圧の変動例数は一括して Table 17 に示したが、両群間に大きな違いはなく、また一定の傾向は認められなかった。

心電図検査は治験薬剤投与前後 (0 週と 12 週後) に施行された H 群 27 例, L 群 23 例, 計 50 例について総合所見, PR 間隔, 心拍数, および QT 間隔を比較した。いずれにもとくに一定の傾向は認められず、両群間にも差は認められなかった。

3) 血中ホルモン

LH, FSH, テストステロンを H 群 10 例, L 群 16 例について、コーチゾールは H 群 9 例, L 群 15 例について測定した。結果は Fig. 9 に示すとおり、H 群では FSH が、L 群ではコーチゾールが投与後に若干下降するようにもみえるが、少数例のため結論は下しがたい。

4) 臨床検査値

治験薬剤投与前後 (0 週および 12 週後) に検査を行った項目別例数と検査値変動例数を一括して Table 17 に示す。

いずれの検査項目においても両群の変動例数に大きな違いは認められなかったが、H 群の赤血球数減少例数と増加例数の比が L 群よりも高いようであり、同様の傾向がヘマトクリットにおいても認められた。そこで、とくに赤血球数、ヘマトクリットおよびヘモグロビンの 3 項目について 0 週, 6 週後, 12 週後, 16 週後に経時的に測定した症例を選んで Table 18 に検査値の推移を示した。

まず赤血球数についてみると、H 群では 6 週後の時点で 0 週に比し有意に減少しており ($p < 0.01$)、また L 群との間にも有意差がみられたが ($p < 0.01$)、12 週後すなわち治験薬剤投与終了時には回復の兆が認められ、16 週後にはほぼ投与前値に復することがわかった。また 0 週との間に有意差のみられた 6 週後, 12 週後においても赤血球減少数の平均値は $10^5/\text{mm}^3$ 前後であり、減少は軽微であるといえる。ヘモグロビン、ヘマトクリットについても赤血球数にみられたと同様の推移を示した。

したがって、H 群で治験薬剤投与中に軽度かつ可逆性の赤血球数減少傾向が認められるがその程度は軽く、投与を継続している間に次第に回復に向い、投与終了 4 週目ごろにはほぼ投与前値に回復するものと考えられる。

IV 考 察

前立腺肥大症の薬物療法として従来より植物製剤、アミノ酸製剤、各種自律神経剤 (α -遮断剤, 副交感神経興奮剤など) および動物臓器製剤などが使用されている。これらの薬剤は抗炎症作用、膀胱頸部緊張緩和作用あるいは膀胱利尿筋への直接作用による排尿力増強作用などにより対症療法的に症状の改善を図ろうとするものである。

一方、Huggins ら¹⁰⁾の研究以来アンチアンドロゲン作用を持つ薬剤によって肥大した前立腺を萎縮させようとの試みがなされてきた。まずエストロゲン剤が用いられた。エストロゲン剤は間脳・下垂体を抑制し、

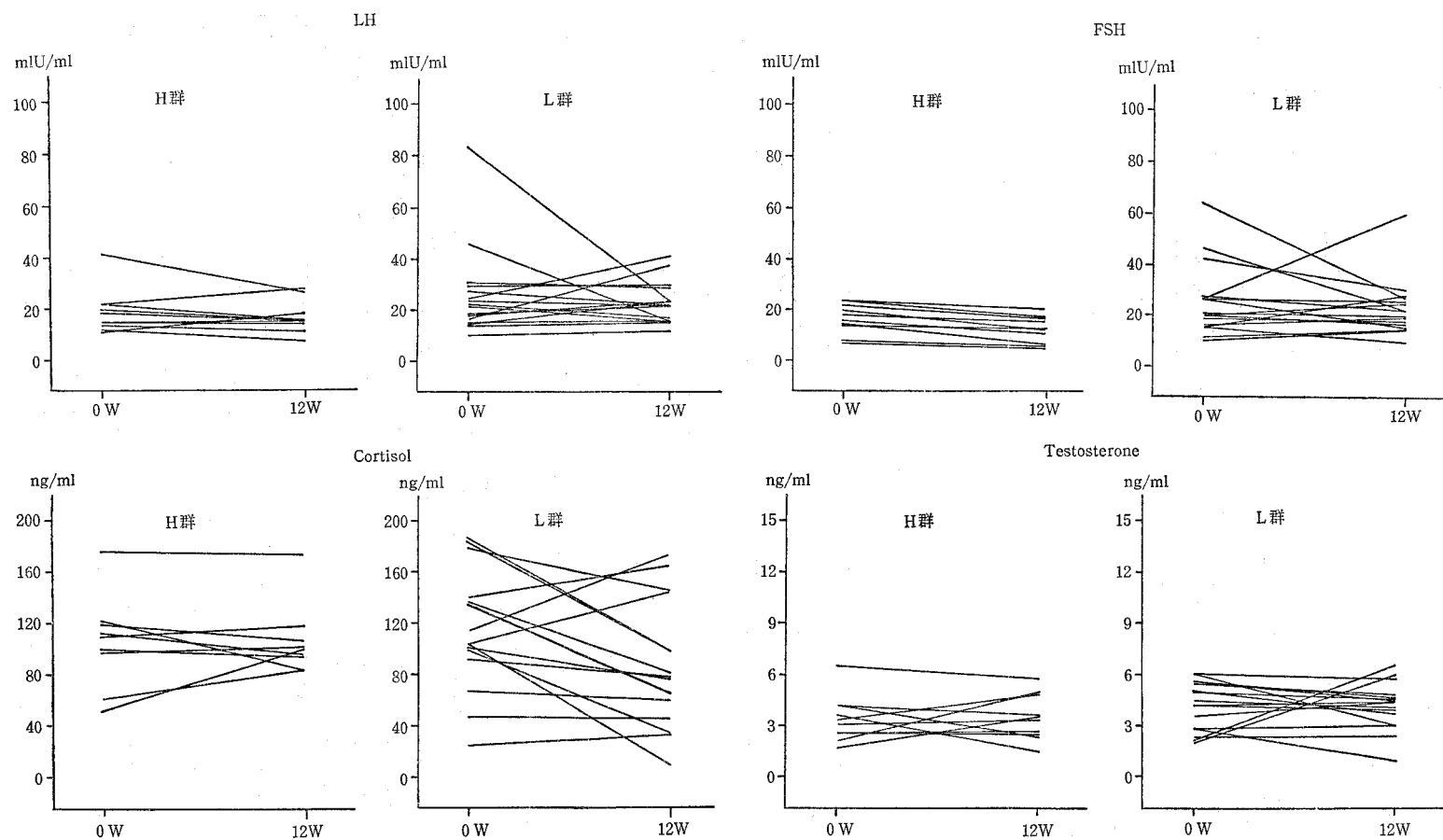


Fig. 9. 血中ホルモン

Table 17. 血圧および臨床検査値変動例数 (↑: 上昇, ↓: 下降)

検査項目		H		L	
		検査例	変動例	検査例	変動例
血圧	収縮期	62	3	71	1
	拡張期	62	3	71	5
一般血液検査	赤血球数	120	5	131	10
	ヘモグロビン	120	1	130	0
	ヘマトクリット	119	1	129	2
	血小板数	45	1	47	1
	白血球数	120	3	131	5
			0		3
肝機能検査	総蛋白量	110	0	115	0
			0		2
	アルブミン	87	2	94	0
			0		3
	グロブリン- α_1	46	1	50	0
			1		3
	グロブリン- α_2	46	1	50	1
			2		0
その他	グロブリン- β	46	0	50	1
			1		1
	グロブリン- γ	46	0	50	0
			0		0
A/G比		87	2	94	0
			0		0

検査項目		H		L	
		検査例	変動例	検査例	変動例
ZTT・TTT		75	0	83	0
肝機能検査	Al-P	118	2	118	2
	GOT	121	6	127	6
腎機能検査	GPT	121	6	128	4
	総ビリルビン	41	1	40	0
	総コレステロール	106	2	116	4
			0		1
腎機能検査	トリグリセライド	20	5	16	1
			0		1
腎機能検査	BUN	122	5	130	10
	クレアチニン	116	1	127	6
	血清 Na	115	1	122	0
			0		0
その他	血清 K	115	0	122	2
			1		2
	血清 Cl	112	1	119	1
			1		2
その他	血 1時間値	16	4	18	2
	尿 2時間値	16	4	18	2
その他	総 Ac-P	100	2	106	0
	前立腺性 Ac-P	39	2	43	2
	空腹時血糖値	23	3	25	0
			1		0

血中テストステロン低下を介する間接的効果により前立腺萎縮をきたすものである。当然の事ながら、インポテンツを招来、女性化乳房などの不快な症状をきたすのみでなく、循環器への悪影響もあり、現在ではほとんど顧みられなくなった。

最近に至り、肥大腺腫のアンドロゲン依存性保有が生物化学的に確認されるに至り²⁰⁾、前立腺に直接働き細胞レベルでアンドロゲン効果を阻害するような薬剤“アンチアンドロゲン剤”の適用が考えられるようになってきた。現在、数多くのアンチアンドロゲン剤が開発されている。ほとんどすべてがステロイド・ホルモン誘導体であり、合成ゲスターゲン誘導体の治験も報告されている¹⁹⁾。

志田²¹⁾はアンチアンドロゲン剤の前立腺萎縮作用のメカニズムについて、次のような因子をあげている。

①直接的前立腺抑制作用

- ・血中テストステロンの前立腺内選択的摂取阻害
- ・テストステロン・5 α -還元阻害

・サイトゾールリセプター・5 α -DHT 複合体形成阻害

②間接的前立腺抑制作用

- ・間脳・下垂体系抑制
- ・睾丸テストステロン生合成阻害
- ・肝テストステロン代謝酵素誘導

前立腺肥大症治療剤としては間接的前立腺抑制作用が弱く、直接的前立腺抑制作用が強力なものが望ましい。本治験で使用された TSAA-291 は19-ノルテストステロン誘導体で基礎的研究によって上記の作用効果が確認されている。

すなわち、中山ら^{2,3)}はテストステロン・プロピオネート処置を施した幼若去勢ラットを用いた実験で、TSAA-291 に明らかなアンチアンドロゲン作用を認め、一方、アンドロゲン作用、蛋白同化作用、エストロゲン作用、アンチエストロゲン作用は弱いまたは全く認められないと報告している。また成熟雄ラットの一侧精のう内にエストラジオールまたはヘキサステロー

Table 18. 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリットの推移

赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		H 群				L 群					
検査時期	例数	前 後		差	群内比較	例数	前 後		差	群内比較	群間比較
		(mean \pm S. E.)					(mean \pm S. E.)				
6 週 後	98	-13.0	\pm 2.7		P<0.01	107	-2.5	\pm 3.4		N. S.	P<0.05
12 週 後	98	-7.9	\pm 3.4		P<0.05	107	-4.5	\pm 3.3		N. S.	N. S.
16 週 後	23	-3.8	\pm 6.7		N. S.	24	-3.7	\pm 8.2		N. S.	N. S.

ヘモグロビン (g/dℓ)		H 群				L 群					
検査時期	例数	前	後	差	群内比較	例数	前	後	差	群内比較	群間比較
		(mean ± S. E.)					(mean ± S. E.)				
6 週 後	98	-0.40±0.09			P<0.01	106	-0.17±0.10			P<0.10	P<0.10
12 週 後	98	-0.24±0.11			P<0.05	106	-0.23±0.09			P<0.05	N. S.
16 週 後	23	-0.08±0.22			N. S.	24	-0.19±0.23			N. S.	N. S.

ヘマトクリット (%)		H 群				L 群					
検査時期	例数	前	後	差	群内比較	例数	前	後	差	群内比較	群間比較
		(mean± S. E.)					(mean± S. E.)				
6 週 後	98	-1.4± 0.3			P<0.01	107	-0.2± 0.3			N. S.	P<0.01
12 週 後	98	-1.0± 0.3			P<0.01	107	-0.2± 0.3			N. S.	P<0.10
16 週 後	23	-0.1± 0.6			N. S.	22	0.7± 0.6			N. S.	N. S.

注) 群内比較: 各検査時点と0週との群内比較 (t検定)

群間比較: 各検査時点における前後差の群間比較 (t検定)

前後差: (-)は減少を示す

ルを注入した場合は両側の精の重量が同時に減少し、これは下垂体ゴナドトロピンの分泌減少を介しての間接的作用と考えられるが、TSAA-291の場合には注入側の精の重量のみが減少し、本化合物の精のうへの直接作用が明らかにされている。また下垂体ゴナドトロピン分泌への影響を検討するため成熟雄ラットおよび去勢雄ラットの血中 LH, FSH テストステロン値を測定したところ、5 mg/kg の用量では連日2週間投与によっても有意の変動がみられなかった⁴⁾という。

TSAA-291の作用機序については、須藤らおよび中山らがラットを用い検討し、前立腺腺葉の [H^3]-テストステロンの取り込みは TSAA-291 により用量依存的に抑制され⁷⁾、また前立腺のアンドロゲン-リセプター複合体形成に対しても TSAA-291 はこれを競合

拮抗的に抑制する^{5,6)}と報告している。

また島崎ら²²⁾はラット前立腺より得たテストステロン・5 α -還元酵素を用い *in vitro* で検討し、TSAA-291 に本酵素活性阻害効果があることを認めている。

一方、TSAA-291 に関する臨床研究は、岡田ら⁹⁾がまず TSAA-291 (油性注射液) について治験を開始し、臨床症状の推移と共に前立腺の病理組織学的検索、血液生化学的検査および血中ホルモンの推移などを観察し、その治療効果ならびに安全性を検討した。また筋注時の疼痛をより軽減した TSAA-291 水性懸濁注射液について、吉田ら⁹⁾、志田ら¹⁰⁾、近藤ら¹¹⁾が、本剤の用量に関する試験を実施し、その結果から臨床用量としては週 200 mg 以上が必要と考えられた。

そこで、志田¹²⁾らは本治験に先だち7大学グループ

による用量設定のための臨床治験を実施し、本剤の週 200, 400, 600 mg 各 12 週間投与の有効性および安全性を検討している。それによると排尿障害は各投与群で有意な改善がみられたが、症例の背景因子に相違もあったためか群間差はみられなかった。一方、残尿量、直腸内触診の改善の推移よりみると週 600, 400, 200 mg の順に用量反応関係がみられ、他覚所見として逆行性尿道膀胱造影像¹²⁾および前立腺組織標本¹³⁾の盲検判定では、いずれも週 400 mg 投与群において改善が著明であった。すなわち他覚所見の改善は週 400, 600 mg 投与群が優れ、とくに腺腫の縮小効果を期待するには週 400 mg 投与でよく、週 600 mg 投与の必要はないものと考えられた。

この 7 大学グループによる臨床治験での副作用はおもに注射部位の疼痛などで、とくに重篤なものはなかった。臨床検査では赤血球数の減少傾向がみられたが、正常範囲内の変動であり、その他問題とすべきものはなかった。

以上の結果をふまえて今回週 400 mg 投与による二重盲検治験を実施した。

本治験デザイン設定にあたってまず検討されたのは識別不能性の保持の問題である。すなわち本剤は水性懸濁注射液であるため、同様の懸濁性を示す適当な対照薬がみつからなかった。したがって識別不能性を保つ範囲内で最大公比 10 を取り、1 バイアル中 TSAA-291 20 mg 含有のものを対照薬とした。また本治験では治験期間中アミノ酸製剤であるパラプロスト 1 日 6 カプセル（連日投与）を基礎治療として両群に併用したが、その意図は偽薬のみによる長期間（3 カ月）の治療は避けるべきであるという倫理的理由と、TSAA-291 週 400 mg 投与の効果が対症療法剤としてのパラプロストの効果に隠蔽されてしまう程度のものであれば注射剤である本剤の有用性はないと判断したからである。

すでに成績の項で述べたごとく、薬効検定の結果、排尿障害 4 項目、残尿感、夜間排尿回数、直腸内触診およびレ線の各所見から評点法により行なった統一総合判定では H 群（週 400 mg）が 13.5 点、L 群（週 40 mg）が 9.1 点と H 群が有意に L 群より優れていた。またレ線所見を除いた評点でも同様な結果が得られた。

主治医総合判定でも、自・他覚所見および総合所見のいずれにおいても H 群の改善が L 群より高く、とくに総合所見での著明改善例は L 群では皆無に対し H 群には 12 例（11.4%）認められた。また他覚所見の「改善」以上は H 群が 30.8%、L 群が 17.8% と H 群の改善率が L 群より有意に高かった。

観察項目別にみると、まず他覚所見では 4 名の判定医によるレ線合同判定で全般的に H 群が L 群より優れていた。また、直腸内触診所見でも全般的に H 群が L 群より優れており、とくに残尿量では改善が著明になるにつれ両群の差がより明確となり、著明な改善（3 段階以上の改善）では H 群が 4 週後から 16 週後まで有意に優れていた。

自覚所見では排尿障害 4 項目のすべてで H 群の改善が L 群を上まわり、とくに排尿所要時間および尿線の状態で両群の差が著明であった。

以上のごとく、今回の成績は全般的には志田らの 7 大学グループによる検討結果とほぼ一致する結果といえるが、他覚所見の改善において、当初予想していた程明確には両群間に差を見出しえなかった。理由の 1 つとしては本治験ではパラプロストへの「上のせ」で両群を比較していることが挙げられよう。実際、主治医による他覚所見総合判定では「著明改善例」および「改善例以上」で、残尿量では「3 段階以上」の改善で両群間に有意差がみられ、また主治医による総合所見の判定でも H 群だけに「著明改善例」が認められており、このことは上記の理由を示唆するものと考えられる。

なお、TSAA-291 投与による他覚所見の改善については、斎藤¹⁵⁾および澤村¹⁶⁾が超音波断層法を用いて本剤投与による前立腺の縮小効果を検討しているが、いずれも投与例のほぼ半数に腺腫の縮小を認めている。

副作用については、疼痛などの注射部位に関する症状が大部分を占めたが、これは本剤が水性懸濁液であり、懸濁粒子の物理的刺激も一因していると考えられる²³⁾。なお、これら注射部位に関する症状のため投与中止に至ったものは H 群でも 3 例にすぎず、またほとんどの症状が投与中か投与終了後 1 週以内には消失しているため、注意して用いるなら実際臨床使用上にはあまり支障はないと考えられる。

その他の症状としては、H 群では微熱 2 例、勃起不能、動悸、腹部皮疹などが各 1 例みられたが重篤なものではなかった。とくにエストロゲン剤などの投与時にみられる勃起不能の発現は、本剤の作用機序からも予想されるようにきわめて少なく、これは本剤の大きな利点といえよう。

臨床検査では赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少傾向がみられたが、減少中としては軽微（赤血球数で約 $10^6/\text{mm}^3$ ）であり、投与を継続している間に次第に回復に向い、投与終了から 4 週目頃にはほぼ前値に復したことから可逆性のものと考えられる。

なお、青野ら²³⁾は、ビーグル犬に TSAA-291 を週 5, 20 および 100 mg/kg, 12 カ月連投した実験で 20 および 100 mg/kg 投与群に軽度貧血を認めたが、投与継続中に次第に回復に向かい投与終了時にはほとんど回復していたと報告している。

以上述べてきたごとく、中等症以上の症例に対する二重盲検治験成績で特長的な事柄は、週 400 mg 投与群に著効例が 11% みられたのに対し、対照群 (週 40 mg) では皆無であったこと、また両群に对症療法剤であるアミノ酸製剤の常用量を併用しているにもかかわらず自覚的排尿障害や残尿量において両群間に明らかな差がみられた点である。

これらの効果は、薬理学的な基礎実験や前立腺の病理組織学的検討あるいは超音波断層法による検討成績が示すように、本剤の肥大前立腺腫に対する直接作用の帰結と考えられる。因みに志田ら¹²⁾は週 200 mg 投与 3 例、週 400 mg 投与 11 例、週 600 mg 投与 11 例の生検または摘出標本における病理組織学的検討で、それぞれ 33%, 73%, 45% に導管系化生像を認め、本剤が新たな腺増生機転を阻害し、生長発育 (branching, budding) を停止すると報告している。

また友吉ら¹³⁾は、47例について、病理学者を含む判定者 4 名が、投与量および投与前後をブラインドにして判定を行なった結果、腺上皮細胞の変性所見など明らかな退行性変性が週 200 mg 投与例で 43%, 週 400 mg 投与例で 70%, 週 600 mg 投与例で 59% に認められたと報告している。

一方、斎藤らおよび澤村らは超音波断層法にて本剤の前立腺への影響を検討したところ、従来の多くの前立腺肥大症治療剤にはみられなかった縮小効果が、本剤では確実にみられたものがあること^{15, 24)}、また投与終了後 3~9 カ月の追跡調査でも rebound 現象はなかったことを報告している¹⁶⁾。

さらに、本剤の特長として見逃してはならないことは副作用の問題である。すなわち、従来のエストロゲン剤などでは、インポテンツなどの性的機能不全が頻発したのに対し、本剤ではその訴えがほとんどなかったことである。この種の副作用は従来と全く軽視されがちであったが、肉体的な面ばかりでなく老年者の精神面での若さの保持に、きわめて重要な因子であるだけに、可能なかぎり排除されるべきである。本剤のドラッグ・デザインの意図あるいは作用機序の点からみてもこの種の副作用が少ないことは首肯しうることである。

ただ、本剤が筋注製剤であることは、前立腺肥大症治療剤としては望ましいことではなく、将来何らかの

製剤の工夫により経口剤もしくは坐剤として、長期間連用に容易な製剤の開発を期待する。

以上の知見から総合的に判断すると、前立腺肥大症の保存的治療法として TSAA-291 の臨床的有用性は十分認められると考える。

V 結 語

TSAA-291 の前立腺肥大症に対する臨床効果を検討するために、全国 53 施設の泌尿器科において 312 例の症例にパラプロスト®を基礎治療剤とし、TSAA-291 週 40 mg 投与を対照群とした週 400 mg, 12 週間投与の二重盲検治験を実施し、以下の結果を得た。

- 1) 312 例中除外例は 71 例 (週 400 mg 投与群 30 例、週 40 mg 投与群 41 例) で、さらに 3 週以内に脱落したため 0 週の資料のみ採用されたもの 5 例、計 76 例を除く 236 例 (週 400 mg 投与群 123 例、週 40 mg 投与群 113 例) を薬効検定対象とした。なお両群間に背景の偏りは認めなかった。
- 2) 排尿障害、残尿感、夜間排尿回数、残尿量、直腸内触診、レ線の各所見から評点法により行なった統一総合判定では週 400 mg 投与群が 13.5 点、週 40 mg 投与群が 9.1 点と週 400 mg 投与群が週 40 mg 投与群より有意に優れ ($p < 0.01$)、またレ線所見を除いた評点でも同様な結果 ($p < 0.05$) が得られた。
- 3) 主治医による総合判定では全般的に週 400 mg 投与群の改善率が週 40 mg 投与群より高く (順位検定: $p < 0.10$)、とくに著明改善例は週 40 mg 投与群では皆無に対して週 400 mg 投与群には 12 例 (11.4%) 認められた ($p < 0.01$)。
- 4) 自覚所見では排尿障害 4 項目 (排尿開始時間、排尿所要時間、尿線の状態、いきみ) のすべてで週 400 mg 投与群の改善率が週 40 mg 投与群を上まわり、とくに排尿所要時間および尿線の状態で両群の差が著明であった (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$)。
- 5) 他覚所見のうち残尿量では、改善の大きいものが週 400 mg 投与群に多くみられ、3 段階以上の改善率では 4 週後から 16 週後 (12~16 週の 4 週間はパラプロストのみ投与) まで両群間に有意差 ($p < 0.05$) がみられた。直腸内触診所見では経時的に週 400 mg 投与群優位の傾向が認められたが、群間に有意差はなかった。
- 6) レ線像については、4 名の医師による合同判定を実施した結果、全般的に週 400 mg 投与群が週 40 mg 投与群より良好な傾向 (順位検定: $p < 0.10$) がみられ、改善率でも週 400 mg 投与群 (36.0%) が週 40 mg 投与群 (21.8%) より優る傾向が認められ

た ($p < 0.10$).

- 7) 層別要因として年齢、罹病期間、治験薬剤投与開始時の重症度(排尿障害合計点、残尿量、直腸内触診による腺腫の大きさ、レ線合同判定所見)を選び、それぞれ2層に分けて統一総合判定および主治医判定(自覚・他覚・総合所見)を検討したが、これらの要因に関してとくに一定の傾向は認められなかった。
- 8) 副作用は、週 400 mg 投与群 151 例中 17 例 (11.3%), 週 40 mg 投与群 151 例中 7 例 (4.6%) にみられ、両群の発現率に差が認められたが ($p < 0.10$), 副作用内容の過半数 (58%) は疼痛などの注射部位に関する症状で、ほとんどが治験薬剤投与中か投与終了後 1 週以内には消失した。その他の副作用としては、週 400 mg 投与群に微熱、勃起不能、動悸、腹部皮疹などが認められたが、とくに重篤なものはいなかった。
- 9) 臨床検査では赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少傾向がみられたが、軽度かつ可逆性であり、12週投与終了時にはすでに回復の兆が認められ、投与終了後 4 週目にはほぼ投与前値に復するものと考えられた。
- 10) 血圧は 133 例、心電図は 50 例について検討したが、とくに一定の傾向はなく、また両群間にも差は認められなかった。
- 11) 血中ホルモンは 26 例について LH, FSH, コーチゾール、テストステロンを測定したが有意義な変動は認められなかった。
- 12) 以上の成績より、前立腺肥大症の保存的治療法として、TSAA-291 の臨床的有用性は十分認められると考える。

稿を終えるに当たり、本治験の心電図資料に関し貴重な御助言を頂いた関西医科大学第二内科学教室酒井 章助教授に深謝致します。

文 献

- 1) Flocks, R. H.: Benign prostatic hypertrophy. *Med. Tms. (N. Y.)* 92: 519~530, 1964.
- 2) Nakayama, R. et al.: Anti-androgen TSAA-291 I. Anti-androgenic effects of a new steroid TSAA-291 (16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-oestren-3-one) and its derivatives. *Acta endocr. (Kbh.)*, 92 Suppl. 229: 2~23, 1979.
- 3) Nakayama, R. et al.: Anti-androgen TSAA-291 III. Hormonal spectra of anti-androgen TSAA-291 (16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-oestren-3-one) and its derivatives. *Acta endocr. (Kbh.)*, 92 Suppl. 229: 36~52, 1979.
- 4) Nakayama, R. et al.: Anti-androgen TSAA-291 IV. Effects of the anti-androgen TSAA-291 (16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-oestren-3-one) on the secretion of gonadotrophins. *Acta endocr. (Kbh.)*, 92 Suppl. 229: 53~66, 1979.
- 5) Sudo, K. et al.: Anti-androgen TSAA-291 V. Effects of the anti-androgen TSAA-291 on the androgen-receptor complex formation from [H^3] testosterone in rat ventral prostates. *Acta endocr. (Kbh.)*, 92 Suppl. 229: 67~81, 1979.
- 6) Sudo, K. et al.: Anti-androgen TSAA-291 VI. Effects of the anti-androgen TSAA-291 and its related compounds on the in vitro formation of 5 α -DHT-receptor complex in the cytosol of rat ventral prostates. *Acta endocr. (Kbh.)*, 92 Suppl. 229: 82~99, 1979.
- 7) Nakayama, R. et al.: Anti-androgen TSAA-291 VII. On the mechanism of anti-androgenic action of 16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-oestren-3-one (TSAA-291). *Acta endocr. (Kbh.)*, 92 Suppl. 229: 100~107, 1979.
- 8) 岡田謙一郎・ほか: 抗男性ホルモン 16 β -Ethyl-17 β -hydroxyestr-4-en-3-one (TSAA-291) およびそのエステルによる前立腺肥大症の治療について. I. 治療成績と副作用ことにより下垂体-性腺におよぼす影響について, *日内分泌誌*, 47: 749, 1971.
- 9) 吉田 修・ほか: TSAA-291 の前立腺肥大症に対する使用経験. *泌尿紀要*, 25: 499~507, 1979.
- 10) 志田圭三・ほか: 前立腺肥大症に対するステロイド性アンチアンドロゲン剤の応用 —TSAA-328 と TSAA-291 の臨床治験—. *泌尿紀要*, 25: 841~852, 1979.
- 11) 近藤 厚・ほか: 前立腺肥大症に対する TSAA-291 の使用経験. *西日泌尿*, 41: 623~628, 1979.
- 12) 志田圭三・ほか: 前立腺肥大症に対するアンチアンドロゲン剤 (TSAA-291) の臨床治験一週 200 mg, 400 mg, 600 mg 投与の比較—. *泌尿紀要掲載予定*
- 13) 友吉唯夫・ほか: Anti-androgen 剤の前立腺肥大症に対する効果の病理組織学的研究 —TSAA-291 投与前後の前立腺生検像の比較検討—. *泌尿紀要掲載予定*
- 14) 勝見哲郎・ほか: 前立腺肥大症に対する TSAA-291 の臨床効果 —Robaverone® との比較対照試

- 験— 泌尿紀要, 25: 509~532, 1979.
- 15) 斎藤雅人・ほか：前立腺肥大症に対する TSAA-291 の使用経験（第1報）—超音波断層法を用いた前立腺計測による治療効果判定を中心として—, 泌尿紀要, 25: 627~631, 1979.
- 16) 澤村良勝・ほか：前立腺肥大症における TSAA-291 の治療成績—超音波計測による前立腺の縮小効果を中心として—, 泌尿紀要, 25: 621~626, 1979.
- 17) 米虫節夫・ほか：前立腺肥大症における保存的薬物療法の評価方法, 臨床薬理, 8: 91~93, 1977.
- 18) 志田圭三・ほか：前立腺肥大症に対する Chlor-madinone acetate (CMA) の臨床効果—二重盲検法による Paraprost との比較—, 臨床薬理, 8: 285~299, 1977.
- 19) Huggins, C. & Stevens, R. A.: The effect of castration on benign hypertrophy of the prostate in man. J. Urol., 43: 705, 1940.
- 20) Shimazaki, J. et al.: Testosterone metabolism in prostate; Formation of androstan-17 β -ol-3-one and androst-4-ene-3, 17-dione, and inhibitory effect of natural and synthetic estrogens. Gunma J. Med. Sci., 14: 313, 1965.
- 21) 伊藤善一・ほか：酢酸クロルマジノンのアンチアンドロゲン作用, 特にその作用機序解明に関する研究, 日泌尿会誌, 68: 537~552, 1977.
- 22) Shimazaki, J. et al.: Inhibition of Nuclear Testosterone 5 α -Reductase in Rat Ventral Prostate by Estrogens and Antiandrogens. Endocrinol. Japon., 19: 585~588, 1972.
- 23) 青野皆基・ほか：TSAA-291 のビーグル犬における12ヵ月筋肉内投与毒性試験, 薬理と治療, 7: 968~986, 1979.
- 24) 渡辺 決・ほか：前立腺肥大症に対する 17 α -hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH-582) の効果, 泌尿紀要, 16: 438~445, 1970.

(1979年6月21日迅速掲載受付)

TSAA-291 治療経過表 (二重盲検比較対照治験用)

薬剤名		—	
施設名		担当医師名	
ふりがな	患者名	年 令	満 才 体 重 kg
診 断 名		カルテ No.	(入院) (外来)
現 病 歴	排尿障害の初発時期: S 年 月 日頃より 受診理由 (初診日: S 年 月 日) <input type="checkbox"/> 排尿困難 <input type="checkbox"/> 尿 閉 <input type="checkbox"/> 頻 尿 <input type="checkbox"/> 残尿感 <input type="checkbox"/> その他 () 本治験開始時 (-2週) までの対症療法 <input type="checkbox"/> 導尿 (最後の導尿: 月 日頃) <input type="checkbox"/> 留置カテーテル (月 日 ~ 月 日) <input type="checkbox"/> 薬剤投与 (薬剤名: 投与期間: 日 日 ~ 月 日) <input type="checkbox"/> その他 ()		(B) 過去の受診・治療 <input type="checkbox"/> 導尿 (なし, — 回あり) <input type="checkbox"/> 留置カテーテル (なし, — 回あり) <input type="checkbox"/> 薬剤投与 (薬剤名:) <input type="checkbox"/> TURP (S 年 月 日頃施行) <input type="checkbox"/> その他 ()
	(A) 今回の受診・治療 <input type="checkbox"/> 心・血管系疾患 () <input type="checkbox"/> 脳・神経系疾患 () <input type="checkbox"/> 高血圧症 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 腎機能障害 () <input type="checkbox"/> その他 ()		合併症 <input type="checkbox"/> 心・血管系疾患 () <input type="checkbox"/> 脳・神経系疾患 () <input type="checkbox"/> 高血圧症 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 腎機能障害 () <input type="checkbox"/> その他 ()
基礎治療剤投与期間		昭和 年 月 日 () ~ 昭和 年 月 日 ()	
治験薬剤投与期間		昭和 年 月 日 () ~ 昭和 年 月 日 () 計 バイアル	
対照観察期の経過 (-2週~0週)		経過 対照観察期における症状の変化 (<input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化)	
治療薬剤の投与を途中で中止した場合、その理由		バイアル投与後中止 理由 ()	

〔参考〕対象患者の選択条件

1. 対 象: 「前立腺肥大症」と診断されたもののうち、次の条件を満たすもの。

- ① 年齢が60才以上であること。
- ② 罹病期間、入院・外来の別は問わない。
- ③ 治験薬剤投与開始時(0週)に、残尿量10~200ml程度であり、かつ直腸内触診所見にて小鶏卵以上であること。

2. 除 外 規 定

- ① 治験開始前6ヵ月以内にホルモン性前立腺肥大症治療剤の投与を受けたもの。
- ② 治験薬剤投与開始前2週間以内に基礎治療剤(パラプロスト®)以外の非ホルモン性前立腺肥大症治療剤の投与を受けたもの。
- ③ 排尿に影響を与えと思われる下記合併症を有するもの。
尿道狭窄、高度な前立腺結石・前立腺炎、前立腺癌、膀胱結石、膀胱頸部硬化症、膀胱憩室、神経因性膀胱、重症の糖尿病等特に排尿に影響を及ぼすと思われる他の合併症
- ④ 治験薬剤投与開始前2週間以内にカテーテル留置又は治療を目的とした頻回の導尿の処置を施しているもの。
注1) なお、治験薬剤投与開始後、カテーテル留置、膀胱瘻造設又は治療を目的とした頻回の導尿の処置を施したもののについては、開票前に協議しその採否を決定する。
また、前立腺炎、尿道・膀胱炎等を合併する症例は、これらを治療して症状の安定後に治験に入ること。
- ⑤ 治験薬剤投与開始時(0週)に手術療法の適応が全くないと考えられるもの。
注2) 本治験は中等症以上を対象とする。

Fig. 3. 治療経過表(1)

太枠内：必須項目

検査内容		検査時期	対照観察期		治療薬剤投与期				後続観察期	主治医の判定 (改善度)	
			-2週 (月 日)	0週 (月 日)	4週後 (月 日)	8週後 (月 日)	12週後 (月 日)	16週後 (月 日)		0週と12週 後の比較	12週後と16週 後との比較
排尿開始までの時間 (遅延性)	1. スムーズに出る	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 著明改善	<input type="checkbox"/> 著明改善	
	2. やゝ時間がかかる	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 改善	<input type="checkbox"/> 改善		
	3. かなり時間がかかる	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> やゝ改善	<input type="checkbox"/> やゝ改善		
	4. 非常に時間がかかる	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 不変	<input type="checkbox"/> 不変		
5. 全く出ない		(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 悪化)	(<input type="checkbox"/> 悪化)		
排尿開始後終了までの時間 (再延性)	1. 若い時と同様ごく普通である	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	(排尿障害4) 項目から総合的に判定	(同 左)		
	2. やゝ時間がかかる	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2				
	3. かなり時間がかかる	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3				
	4. 非常に時間がかかる	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4				
5. 全く出ない		(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	特記事項			
尿線の状態 (問診)	1. 尿線の太さや弧を描く状態は若い時と変わらない	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1				
	2. 尿線は少し細いように思う	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2				
	3. 勢いがなく時には弧を描かず途切れることもある	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3				
	4. 出はじめから滴状でやっと出る程度である	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4				
5. 全く出ない		(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)				
排尿時の力 の入れ具合 (いきみ)	1. 特に意識しなくても普通に排尿出来る	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1				
	2. 時々意識して腹に力を入れれば排尿出来ることがある	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2				
	3. 相当力を入れても出にくい時がある	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3				
	4. 排尿のあいだ中いつも力まないと尿が出ない	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4				
5. 全く出ない		(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)	(<input type="checkbox"/> 5)				
残尿感 (問診)	1. 全くない	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1				
2. 時々ある	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2					
3. しばしばある	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3					
4. いつもある	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4					
夜間排尿回数	就寝より起床まで	回	回	回	回	回	回				
残尿量	自然排尿後直ちに測定	ml	ml	ml	ml	ml	ml				
直腸内触診	サイズ	1. 鳩卵大 (縦径3.4cm以下)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1				
		2. 小鶏卵大 (〃 4.4cm以下)	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2				
		3. 鶏卵大 (〃 5.4cm以下)	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3				
		4. 超鶏卵大 (〃 6.4cm以下)	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4				
5. 鶉卵大 (〃 6.5cm以上)		<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5				
尿道膀胱造影画像	45°斜位像	1. 扁平	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	主治医の判定			
		2. 軽度突出	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2				
		3. 高度突出	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3				
		4. 高度突出	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4				
膜様部 ↔ 膀胱頸部		注) *フィルムは治療前後合計4枚提出 *途中で止むを得ず前立腺を摘出する場合は可能な限り術直前像を撮影のこと。 *膀胱焦点とフィルム間の距離を一定にする。									
前立腺尿道部所見											
Thumann 法		横径	mm					改善度 <input type="checkbox"/> 著明改善 <input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> やゝ改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化			
縦径		mm									
手術の適応性	1. 保存的療法を行う	手術の適応あり									
	2. 保存的療法で経過をみてもよい										
	3. 手術を行う方が望ましい										
	4. 速やかに手術的療法を行う										
尿流測定 (可能施設のみ実施)	排尿開始までの時間										
	排尿所要時間										
	排尿量										
	1秒当りの最高尿量(最高排尿比)										
	平均排尿比(排尿時間)										
	膀胱内圧										
尿道抵抗値											
		注) *尿流測定器名称 *尿流測定器名称									

Fig. 3. 治療経過表(2)

治験期間の区分		対照観察期		治験薬剤投与期												後続観察期			
		-2週	-1週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	14週	15週	16週
治験薬剤投与日				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
基礎治療剤服用量	1. 3%以上	<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 1	
	2. 1%~3%未満	<input type="checkbox"/> 2		<input type="checkbox"/> 2		<input type="checkbox"/> 2		<input type="checkbox"/> 2		<input type="checkbox"/> 2		<input type="checkbox"/> 2		<input type="checkbox"/> 2		<input type="checkbox"/> 2		<input type="checkbox"/> 2	
	3. 1%未満	<input type="checkbox"/> 3		<input type="checkbox"/> 3		<input type="checkbox"/> 3		<input type="checkbox"/> 3		<input type="checkbox"/> 3		<input type="checkbox"/> 3		<input type="checkbox"/> 3		<input type="checkbox"/> 3		<input type="checkbox"/> 3	
診療形態	入院 退院 月/日○→月/日																		
カテーテル留置状況	挿入 抜去 月/日○→月/日																		
併用薬剤投与状況	抗生物質 消炎剤 その他																		
副作用	注射部位の痛み、硬結、発熱など																		
特記すべき所見																			
検査項目		検査時期		0 週 (月 日)	6 週後 (月 日)	12 週後 (月 日)	16 週後 (月 日)	特記事項											
血 圧				/	/	/	/												
E C G (可能症例のみ実施)				●		●													
一般血液検査	赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)			●	●	●													
	白血球数 (×10 ³ /mm ³)			●	●	●													
	血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)																		
	ヘモグロビン (g/dl)			●	●	●													
	ヘマトクリット (%)			●	●	●													
肝機能検査	総蛋白量 (g/dl)			●		●													
	アルブミン (%)																		
	グロブリン-α ₁ (%)																		
	" - α ₂ (%)																		
	" - β (%)																		
	" - γ (%)																		
	A/G			●		●													
	膠質反応()			●		●													
	アルカリホスファターゼ			●		●													
	GOT (U)			●		●													
腎機能検査	GPT (U)			●		●													
	総ビリルビン (mg/dl)																		
	総コレステロール (mg/dl)			●		●													
	トリグリセライド (mg/dl)																		
	BUN (mg/dl)			●		●													
	クレアチニン (mg/dl)			●		●													
	血清ナトリウム (mEq/L)			●		●													
尿 検 査	血清カリウム (mEq/L)			●		●													
	血清クロル (mEq/L)			●		●													
	PSP15分値/120分値(%)			/	/	/	/												
	尿 蛋 白			● - ± + 卅 卅	- ± + 卅 卅	● - ± + 卅 卅	- ± + 卅 卅	測定法 尿蛋白: _____ 尿糖: _____ ウロビリノーゲン: _____											
尿 糖			● - ± + 卅 卅	- ± + 卅 卅	● - ± + 卅 卅	- ± + 卅 卅													
ウロビリノーゲン			● - ± + 卅 卅	- ± + 卅 卅	● - ± + 卅 卅	- ± + 卅 卅													
そ の 他	尿 沈 渣			●		●													
	血 沈 (1hr / 2hrs)			/	/	/	/												
	酸フォスファターゼ (前立腺性酸フォスファターゼ)			●		●													
空腹時血糖値 (mg / dl)																			

●印: 必須検査時期

Fig. 3. 治療経過表(3)

治験薬剤投与期での評価 (0週と12週後の比較)	有効性の評価		
	総合所見(自覚・他覚所見)	自覚所見(排尿障害・残尿感)	他覚所見(夜間排尿回数, 残尿量, 触診, レ線像)
	<input type="checkbox"/> 1 著明改善 <input type="checkbox"/> 2 改善 <input type="checkbox"/> 3 やゝ改善 <input type="checkbox"/> 4 不変 <input type="checkbox"/> 5 悪化	<input type="checkbox"/> 1 著明改善 <input type="checkbox"/> 2 改善 <input type="checkbox"/> 3 やゝ改善 <input type="checkbox"/> 4 不変 <input type="checkbox"/> 5 悪化	<input type="checkbox"/> 1 著明改善 <input type="checkbox"/> 2 改善 <input type="checkbox"/> 3 やゝ改善 <input type="checkbox"/> 4 不変 <input type="checkbox"/> 5 悪化
	判定理由(着目点)	判定理由(着目点)	判定理由(着目点)
	安全性の評価		
	<input type="checkbox"/> 副作用なし <input type="checkbox"/> 軽度の副作用 <input type="checkbox"/> 中等度の副作用 <input type="checkbox"/> 高度の副作用		
	副作用内容()		
	処置: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり → (処置内容:)		
	経過()		
	関連性: 1. 治験薬剤との関連性強い 3. 治験薬剤と基礎治療剤との両方に関連性あり 5. その他の原因あり 2. 基礎治療剤との関連性強い 4. 治験薬剤と基礎治療剤のいずれによるか不明		
後続観察期での評価	有用性の評価		
	理由		
	<input type="checkbox"/> 1 非常に有用 <input type="checkbox"/> 2 かなり有用 <input type="checkbox"/> 3 やゝ有用 <input type="checkbox"/> 4 どちらとも言えない <input type="checkbox"/> 5 やゝ好ましくない <input type="checkbox"/> 6 かなり好ましくない <input type="checkbox"/> 7 非常に好ましくない		
	12週後と16週後の比較		
	総合所見(自覚・他覚所見)	自覚所見(排尿障害・残尿感)	他覚所見(夜間排尿回数・残尿量・触診)
	<input type="checkbox"/> 1 改善 <input type="checkbox"/> 2 不変 <input type="checkbox"/> 3 やゝ悪化 <input type="checkbox"/> 4 悪化	<input type="checkbox"/> 1 改善 <input type="checkbox"/> 2 不変 <input type="checkbox"/> 3 やゝ悪化 <input type="checkbox"/> 4 悪化	<input type="checkbox"/> 1 改善 <input type="checkbox"/> 2 不変 <input type="checkbox"/> 3 やゝ悪化 <input type="checkbox"/> 4 悪化
	判定理由(着目点)	判定理由(着目点)	判定理由(着目点)
	17週以降の処置		
	<input type="checkbox"/> 無治療で維持: 無治療で維持し得た期間(週/月) <input type="checkbox"/> TSAA-291(200mg/週)投与再開 <input type="checkbox"/> 他剤 _____ に切り替える <input type="checkbox"/> 手術の予定 8 年 月 日頃 (術式:) <input type="checkbox"/> その他()		
	主治医の総合所見		

Fig. 3. 治療経過表(4)

- あなたの病気を正しく治療するためには、毎日のあなたの病気の様子を知ることが大切です。
- 医師の指示にしたがって毎日の様子を必ず記入しましょう。

カルテNo		おなまえ		(年令 才)								
		記入例	(診察日) 第1日	第2日	第3日	第4日	第5日	第6日	第7日	(診察日) 第8日	第9日	
日 付		月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	
治 療 日 記	病院でお渡したお薬	薬(朝・昼・晩各2カプセルずつ)をのんだ所に〇印をつけて下さい。	① ② ③	朝 昼 晩	朝 昼 晩	朝 昼 晩	朝 昼 晩	朝 昼 晩	朝 昼 晩	朝 昼 晩	朝 昼 晩	
	おしっこ の回数	夜、寝てから、朝起きるまでのおしっこの回数を書いて下さい。	3 回	回	回	回	回	回	回	回	回	
	おしっこを した後の感 じ	1. 特に何も感じない 2. 時々おしっこが残っている感じがする 3. しばしばおしっこが残っている感じがする 4. いつもおしっこが残っている感じがする	1 ② 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	
	おしっこが したくなっ てから出る までの時間	1. すぐに出る 2. やゝ時間がかかる 3. かなり時間がかかる 4. 非常に時間がかかる 5. 全く出ない	1 ② 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
	おしっこが 出はじめて から終るま での時間	1. 若い時と変らない 2. 若い時よりやや時間がかかる 3. 若い時よりかなり時間がかかる 4. 若い時より非常に時間がかかる 5. 全く出ない	1 2 ③ 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
	おしっこの 走りぐあい	1. 力強い線で若い時と変らない 2. 線が少し細いように思う 3. 勢いがなく時には線が途切れることも ある 4. 出はじめからポタポタと出る 5. 全く出ない	1 ② 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
	おしっこを する時の、 力を入れぐ あい	1. おなかに力を入れなくても普通に出る 2. 時々おなかに力を入れる 3. かなりおなかに力を入れないと出ない 4. おしっこの間ずっと力を入れていないと 出ない 5. 全く出ない	1 2 ③ 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
	その他、特に変わったことはありませんか？ ありましたら、日付と一緒に何でも書いて下さい。											

Fig. 4. 治療日記